

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Fiebre e infección en el paciente trasplantado de órgano sólido: recomendaciones clínicas en diferentes contextos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alia Eworo Ndongo

Directores

Emilio Bouza Santiago
Patricia Muñoz García de Paredes

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

FIEBRE E INFECCION EN EL PACIENTE

TRASPLANTADO DE ÓRGANO SÓLIDO:

RECOMENDACIONES CLINICAS EN DIFERENTES CONTEXTOS



TESIS DOCTORAL

ALIA EWORO NDONGO

Directores

Prof. D. Emilio Bouza Santiago

Prof. Dña. Patricia Muñoz García de Paredes

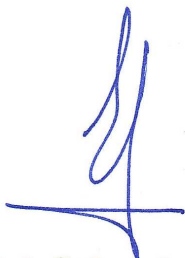
Madrid 2016

El Prof. D. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Gregorio Marañón y Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid y la Prof. Dña. Patricia Muñoz García de Paredes, Jefe de Sección del Servicio de Microbiología Clínica,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "Fiebre e infección en el paciente trasplantado de órgano sólido: recomendaciones clínicas en diferentes contextos" ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección por Dña. Alia Eworo Ndongo, Licenciada en Medicina y Cirugía y reúne los requisitos necesarios para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.



Prof. D. Emilio Bouza Santiago



Prof. Dña. Patricia Muñoz García de Paredes

Madrid 24 de Mayo de 2016

*Qué suerte he tenido de nacer,
para callar cuando habla el que más sabe,
aprender a escuchar, ésta es la clave,
si se tiene intenciones de saber.*

A. Cortez

DEDICATORIA

*A mi madre por ser el mejor ejemplo
y por todo el amor que me entregas cada día,
a mi marido por su complicidad y paciencia
a mi familia por su cariño y comprensión,
a mis amigos por las sonrisas y su apoyo incondicional
y a Ameze por ser lo más grande en mi vida*

AGRADECIMIENTOS

“Fiebre e infección el paciente trasplantado de órgano sólido: recomendaciones clínicas en diferentes contextos” ha sido posible gracias al esfuerzo y trabajo de muchas personas. Por ello quisiera expresar mi más sincero agradecimiento:

Al **Dr. Emilio Bouza** le agradezco su apoyo y amistad. Gracias por enseñarme la esencia de la profesión, la amabilidad, paciencia y la preocupación por mejorar mi aprendizaje. Siempre agradeceré estos años en su compañía por haber tenido el privilegio de compartir las continuas lecciones de vida y en la profesión en el Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Gregorio Marañón.

A la **Dra. Patricia Muñoz**, le estaré siempre agradecida por su tiempo y su preocupación por mí. Admiro su tenacidad para sacar adelante el trabajo. Le agradeceré siempre la confianza que me ha dado en mi labor diaria asistencial en nuestro centro. Me es imposible imaginar estos años de trabajo sin su presencia ni su dedicación. Tanto los buenos momentos como los más difíciles juntas, siempre serán recuerdos entrañables para mí. Estoy convencida de haber aprendido valores fundamentales.

No tengo palabras para expresar lo importante que ha sido la ayuda de los amigos y compañeros del **Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Gregorio Marañón**: La particular organización de todo el equipo clínico y de laboratorio han sido esenciales para que este trabajo finalmente se haya podido realizar. Mi más profundo agradecimiento, cariño y respeto a todas las personas que forman este equipo de profesionales quienes desempeñan su labor asistencial y docente de manera exquisita.

Agradezco de corazón a la **Coordinación de Trasplantes del Hospital Gregorio Marañón**, al Doctor Braulio de la Calle y a los **responsables de trasplante del centro**: Dr. Jesús Palomo, Dr. Juan Yáñez, Dra. Magdalena Salcedo y Dr. Diego Rincón. Me

gustaría hacer una mención especial y dedicar un profundo abrazo a la Unidad de Trasplante Renal representados en los doctores D. Fernando Anaya y Dña. María Luisa Rodríguez. Sin todos ellos como equipo este trabajo no habría sido posible. Gracias profundamente por la profesionalidad y la infinita humanidad con los pacientes; por su ayuda y colaboración en el trabajo de cada día.

De la misma manera, quisiera agradecer a los **centros de trasplante de España** que han sido colaboradores en el proyecto que centra la temática de esta tesis.

Finalmente a todos y cada uno de los pacientes **portadores de trasplante y en lista de espera** a quienes he tenido el privilegio de acompañar y ayudar.

GRACIAS por su fortaleza, por su generosidad y por la confianza depositada en mí.

INDICE

RESUMEN.....	14
---------------------	-----------

SUMMARY IN ENGLISH.....	22
--------------------------------	-----------

I.INTRODUCCIÓN.....	29
----------------------------	-----------

1. El paciente trasplantado de órgano sólido (TOS).....	30
----------------------------------------------------------------	-----------

1.1 Reseña histórica del proceso de trasplante de órgano sólido

1.2 Historia del trasplante en España

1.2.1 Organización del proceso de trasplante en España

1.2.2 Situación actual del trasplante de órgano sólido (TOS) en España

1.2.3 Carga de trabajo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón

1.3 Consideraciones generales para el paciente en el proceso de trasplante

1.3.1 Periodo pre-trasplante

1.3.2 Periodo post-trasplante

2. El equipo multidisciplinar del paciente con TOS.....	39
----------------------------------------------------------------	-----------

2.1 El papel del equipo multidisciplinar en la calidad asistencial del paciente con TOS

2.2 El papel de la Microbiología y del especialista en Enfermedades Infecciosas en el equipo multidisciplinar de trasplante

3. La fiebre y la infección en el paciente TOS.....	42
------------------------------------------------------------	-----------

3.1 Definición de fiebre y datos históricos

3.2 Fiebre de origen desconocido (FOD) en el paciente trasplantado

3.3 Importancia de la infección en el paciente con

3.4 Síndromes infecciosos más frecuentes en el TOS

3.4.1 Neumonía

3.4.2 Bacteriemia e infecciones asociadas a dispositivos intravasculares

3.4.3 Infecciones y complicaciones asociadas del lugar de la cirugía

3.4.4 Infecciones del tracto urinario

3.5 Etiología no infecciosa de fiebre en el TOS

4. Asistencia médica del paciente con trasplante de órgano sólido en diferentes contextos clínicos.....61

4.1 El paciente TOS en el Servicio de Urgencias

4.2 La asistencia del TOS en Unidades de Cuidados Críticos

4.3 Manejo ambulatorio del paciente TOS: Evaluación de la calidad de vida (QoL)

5. Carencias en la literatura.....70

II. OBJETIVOS.....72

III. FIEBRE EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO:

ESTUDIO FEVERSOT.....75

1. MATERIAL Y METODOS.....76

1.1 Lugar de estudio

1.2 Diseño del estudio

1.3 Selección de la población

1.3.1 Criterios de inclusión

1.3.2 Variables clínicas y microbiológicas

1.3.3 Definición de las variables

1.4 Análisis estadístico

1.5 Aspectos éticos

2. RESULTADOS83

2.1 Aspectos generales de la población de estudio

2.2 Características clínicas y microbiológicas

2.3 Episodios de fiebre por tipo de trasplante

2.4 Fiebre de origen desconocido (FOD)

3. DISCUSION.....96

4. CONCLUSIONES.....102

IV. MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO DE ORGANO SÓLIDO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS: ESTUDIO TRANSIC.....	103
1. MATERIAL Y METODOS.....	104
1.1 Lugar de estudio	
1.2 Diseño del estudio	
1.3 Selección de las Unidades de Cuidados Intensivos participantes	
1.4 Estudio TRANSIC 01	
1.4.1 Variables e indicadores clínicos	
1.5 Estudio TRANSIC 02:	
1.5.1 Variables e indicadores clínicos	
1.5.2 Variables relacionadas con el momento y motivo de ingreso	
1.5.3 Variables relacionadas con los episodios infecciosos	
1.5.4 Variables relacionadas con el riesgo de muerte durante el ingreso	
1.6 Análisis estadístico	
1.7 Aspectos éticos	
2. RESULTADOS ESTUDIO TRANSIC 01.....	111
2.1 Aspectos generales de los centros participantes	
2.2 Características de las Unidades de Cuidados participantes	
2.3 La infección en los pacientes TOS ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos: Microbiología y manejo de los episodios infecciosos	
2.4 Relación entre tasas de infección y mortalidad con indicadores de asistencia hospitalaria	
3. RESULTADOS ESTUDIO TRANSIC 02.....	120
3.1 Características de la población	
3.2 Análisis comparativo de los episodios de infección frente a los no infecciosos	
3.3 Manejo diagnóstico y terapéutico de los episodios infecciosos	
3. DISCUSION.....	124
4. CONCLUSIONES.....	132

V. ASITENCIA AMBULATORIA DEL TOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA: INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN.....133

1. MATERIAL Y METODOS.....	134
1.1 Lugar de estudio	
1.2 Diseño del estudio	
1.3 Selección de la población	
1.4 Cuestionario telefónico	
1.5 Variables clínicas y microbiológicas	
1.5.1 Variables clínicas	
1.5.2 Datos relacionados con los episodios infecciosos	
1.5.3 Variables microbiológicas	
1.6 Análisis estadístico	
1.7 Aspectos éticos	
2. RESULTADOS.....	139
2.1 Características demográficas de la población estudiada	
2.2 Influencia de la infección en la calidad de vida percibida	
3. DISCUSIÓN.....	148
4. CONCLUSIONES.....	153

VI. CONCLUSIONES.....154

VI. ANEXOS.....157

VII. BIBLIOGRAFIA.....192

RESUMEN

Introducción

El trasplante es un procedimiento coste-eficaz que supone la salvación la vida de miles de pacientes, y que mejora claramente su calidad de vida. A lo largo de la historia, ha habido que realizar miles de intentos fallidos hasta el año 1954 cuando tiene lugar el primer trasplante renal con éxito total entre dos pacientes gemelos univitelinos en la Universidad de Harvard de Boston. Desde entonces hasta nuestros días se han producido grandes avances en la técnica quirúrgica y el manejo posterior de los pacientes con trasplante de órgano sólido.

Actualmente, España se sitúa como líder mundial tanto de donación de órganos como en trasplantes realizados. Durante el proceso de donación-trasplante, el médico especialista continúa enfrentándose a diferentes retos y nuevas dificultades en el manejo del paciente con trasplante.

Durante el periodo previo a la cirugía, se requieren potenciar una correcta relación médico-paciente, establecer un buen programa educacional y completar un régimen de visitas ambulatorias para el cribado diagnóstico. Posteriormente al trasplante **los principales condicionantes en el pronóstico del paciente con TOS son los episodios de infección y el rechazo del órgano.**

La infección y su manejo en el TOS, sigue siendo una importante complicación asociada al procedimiento del trasplante, además de ser una de las principales causas de mortalidad en esta población. Se añade la especial situación de inmunosupresión de los pacientes sobre todo en el momento más precoz a la cirugía.

Por otro lado, **la fiebre como signo de alerta** en respuesta a una amplia variedad de estímulos, tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa, representa un reto para el clínico en cuanto al abordaje diagnóstico. En este punto, la persistencia de la fiebre conlleva un estudio diagnóstico exhaustivo hasta establecer la etiología de la fiebre de origen desconocido (FOD) en este grupo de pacientes con especial inmunodepresión.

El **papel del especialista en Enfermedades Infecciosas** durante el proceso de trasplante consistirá en asegurar una valoración adecuada de los pacientes durante el periodo previo al trasplante, la pauta de un régimen óptimo de profilaxis frente a microorganismos oportunistas, establecer un diagnóstico lo más precozmente posible con una interpretación adecuada de los resultados microbiológicos e indicar el tratamiento antimicrobiano más adecuado.

La supervisión global del paciente con TOS por parte de **un equipo multidisciplinar** es esencial para mejorar la calidad de vida de esta población de pacientes. Además La **atención del paciente con TOS por un equipo multidisciplinar** hace también necesario situar las **complicaciones que se pudieran presentar en diferentes contextos clínicos**: durante el seguimiento ambulatorio, en los ingresos hospitalarios y en el periodo más inmediato al trasplante, durante el ingreso en las Unidades de Cuidados Críticos.

Objetivos

1. **Evaluar la carga de trabajo que suponen los episodios de fiebre de los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, la etiología y el manejo terapéutico de los episodios.**
2. **Conocer la carga asistencial de la población TOS en la Unidades de Cuidados Críticos de España así como los principales motivos de ingreso tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa.**
3. **Evaluar la calidad de vida y la eficacia de las recomendaciones clínicas desde el punto de vista de la infección, en el proceso de trasplante desde la inclusión en lista de espera hasta la intervención quirúrgica.**

Metodología

La presente tesis está estructurada en tres estudios independientes de acuerdo con los objetivos descritos.

Estudio 1. Fiebre en el TOS (ESTUDIO FEVERSOT)

Material y métodos

Se realizó una cohorte prospectiva de pacientes con TOS en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde Enero a Junio 2011 para realizar un estudio comparativo de los ingresos en los que se presentó fiebre y en los que no.

Se evaluaron la etiología, diagnóstico, manejo terapéutico de cada episodio y la evolución final de los pacientes tras un seguimiento clínico de 12 meses. Los resultados se compararon con los obtenidos en las series históricas de fiebre en TOS.

Resultados

En un 32% de los pacientes con TOS ingresados hubo fiebre, siendo el principal motivo de ingreso hospitalario en el 24,4% de todos los casos. La infección fue la etiología más frecuente de la fiebre en un 92% de los ingresos, siendo además el diagnóstico final en un 19% de los TOS

que ingresaron sin fiebre. Nuestro estudio reveló que los casos de rechazo no suelen debutar con fiebre habitualmente, puesto que sólo supusieron un 1,2% de la población estudiada. Los pacientes con fiebre requirieron mayor estancia hospitalaria (12 frente a 6 días, $p < 0,001$) y recibieron más antimicrobianos (973 vs 416 DDD / 1000 de admisión días, $p < 0,001$), a pesar de no presentar mayor mortalidad (sólo 1 la muerte de la causa no infecciosa). Además, el 12,5% de los episodios febriles cumplía los criterios de fiebre de origen desconocido (FOD).

ESTUDIO 2. Evaluación del paciente TOS en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs)

(ESTUDIO TRANSIC)

Material y métodos:

Este estudio consta de dos partes:

ESTUDIO TRANSIC 01: Se realizó un cuestionario electrónico dirigido a las unidades de Cuidados Intensivos de España. Para evaluar de forma retrospectiva la carga asistencial que supusieron los pacientes con TOS y los principales motivos de ingreso durante el año 2010. Además se solicitó información sobre las diferentes formas de colaboración que los especialistas de Microbiología/Enfermedades Infecciosas prestaban en el tratamiento de estos pacientes en las UCIs.

ESTUDIO TRANSIC 02: Dado que el paciente con TOS se encuentra presentan mayor riesgo de adquirir microorganismos multirresistentes, potenciales interacciones con fármacos inmunosupresores y mala situación clínica durante el ingreso en UCI, Se realizó prospectivamente una evaluación de los pacientes con TOS ingresados durante 15 días (1 al 15 de Enero de 2012) con el fin de clarificar estos aspectos.

Las unidades participantes completaron un protocolo clínico establecido que incluía el registro de variables demográficas, el tipo de trasplante, la enfermedad de base principal y gravedad de la misma, fechas de ingreso y de alta de hospitalización en la unidad, episodios infecciosos, etiología, diagnóstico y manejo terapéutico.

Resultados TRANSIC 01:

Se obtuvieron los resultados de doce unidades de cuidados intensivos en el cuestionario enviado del **estudio TRANSIC 01** (48% de los centros de invitados) .Durante el período de estudio, se realizaron un total de total de 1050 trasplantes (29% del total de SOT realizado en España). La mayoría de las unidades eran quirúrgica (7/12) o mixta (5/12). Se registraron 12.165 ingresos en las Unidades, de los cuales 449 (3,6%) fueron pacientes con trasplante

de órgano sólido. El principal motivo de ingreso fueron los cuidados postquirúrgicos habituales y las complicaciones quirúrgicas en el 92,5% y 3,6%, respectivamente.

Durante el período de estudio, se diagnosticaron 213 episodios infecciosos (17,5 episodios / 1.000 ingresos). Los síndromes más frecuentes fueron: neumonía asociada a la ventilación mecánica (6,5 episodios / 1000 ingresos), infecciones intraabdominales (2.3 / 1000 ingresos) y la bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) con una tasa de 1,6 episodios / 1000 ingresos. La etiología de la infección se confirmó en el 73% de los episodios (56 bacteriana, 2% viral, y 15% por hongos). En el caso de microorganismos con multirresistencia se registraron 28 episodios (23,5% de los síndromes bacterianos). La mortalidad media global fue del 8,9% pero la relacionada con la infección no fue significativa.

Resultados TRANSIC 02:

Durante el período de estudio ingresaron en las Unidades 34 pacientes con TOS, lo que representó un 6,6% del total de ingresos en la UCI. Respecto al tipo de órgano trasplantado la mayoría fueron trasplantes hepáticos, renales y combinados (29,4%, 23,5% y 20,5% respectivamente). En un 17,6% de los ingresos se produjo la disfunción del injerto grave que motivo el reingreso de los pacientes en la unidad de críticos. La infección nosocomial se detectó en el 44% de los ingresos, siendo la NAVM el síndrome más común y grave (76,2/1000 trasplantes). La etiología infecciosa se confirmó en el 53,3% de los episodios y las bacterias con multirresistencia se aislaron en el 13,3% de los TOS.

Respecto al manejo antimicrobiano de los episodios de infección en el 89% de los casos la administración de antimicrobianos fue precoz, sin embargo se registró un 26,7% de episodios en los que se retrasó en tratamiento antibiótico correcto por la presencia de microorganismos con multirresistencia (*Pseudomonas aeruginosa* y *E.coli* portador de betalactamasa de espectro extendido).

No se registraron interacciones significativas con fármacos inmunosupresores. La tasa de mortalidad en la UCI fue del 8,8%. Ningún paciente falleció debido a una complicación infecciosa.

Estudio 3. Asistencia ambulatoria del paciente con TOS y evaluación de la calidad de vida: Influencia de la infección.

Material y métodos:

Durante un periodo de 3 meses se realizó un cuestionario telefónico dirigido tanto a pacientes adultos trasplantados de órgano sólido como a pacientes incluidos en lista de espera en nuestro centro, durante al menos 24 meses (Enero 2012-Enero 2014). Se adaptó el cuestionario de salud percibida por el paciente (*Short form- 36*). Esta encuesta consta de 10 preguntas. Se evalúan las siguientes ocho dimensiones del estado de salud: esfera y función física, función corporal (relacionada con el dolor), las esferas emocional y social, el estado mental, el grado de vitalidad y la valoración global de la salud general [239, 269]. Además se añadieron algunas variables clínicas y microbiológicas relacionadas con los episodios de infección.

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 120 entrevistas telefónicas. Hubo un total de 95 paciente trasplantados (79%) y 25 pacientes incluidos en lista de espera (LE) activa (20,8%). La mayoría de los participantes fueron varones con una mediana de edad de 54 años (RIQ 21-80). Más de un 70% de los entrevistados tenía un soporte familiar adecuado. La valoración global de la calidad de vida en pacientes con TOS mejoró significativamente tras la cirugía, especialmente durante los primeros 6 meses (66,5 puntos vs. 53,2 puntos; $p < 0,002$). Hubo un total de 54 episodios infecciosos, la mayoría en pacientes portadores de injerto renal. La hospitalización fue necesaria en el 21% de los TOS entrevistados para administrar antibioterapia parenteral y completar el estudio diagnóstico, especialmente en pacientes tanto en espera como portadores de injerto hepático.

En la evaluación del impacto de los episodios de infección en la calidad de vida percibida por los pacientes con TOS, la dimensión que claramente se **vio influida fue la esfera emocional**. El grupo de pacientes con trasplante hepático fue el que presentó peor puntuación del estado anímico y emocional (75 puntos vs 97; $p < 0,003$). En estos casos la mayoría de pacientes presentó episodios de reactivación de la hepatitis C, así como episodios de infección la herida quirúrgica de lenta evolución.

Conclusiones

1. La **fiebre en el paciente con TOS es todavía una causa importante de ingreso hospitalario y la principal etiología es la infecciosa.**
2. **Un 12,5% de los episodios de fiebre en los TOS cumplen los criterios de fiebre de origen desconocido (FOD).** Estos pacientes tuvieron una mayor estancia hospitalaria y un **aumento en el consumo de los recursos sanitarios, incluido el uso inadecuado de antimicrobianos.**
3. **Un 19% procesos infecciosos se presentan sin fiebre, especialmente los causados por virus.** En estos casos es fundamental considerar las presentaciones clínicas menos frecuentes causadas por este grupo etiológico así como los fármacos inmunosupresores.
4. **Tanto los episodios de sepsis grave como la fiebre de etiología no infecciosa no se asociaron a mayor mortalidad** en la población de trasplantados de órgano sólido.
5. Los pacientes con TOS representan un 3,6% de la población que requiere ingreso en Unidades de Cuidados Críticos en nuestros hospitales; durante el periodo inmediato tras la cirugía de trasplante la **infección nosocomial en esta población alcanza el 41-44%, siendo el síndrome más frecuente la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).**
6. En **un 23% de los episodios de infección** en TOS la etiología es un **microorganismo** que presenta algún mecanismo de **multirresistencia (MDR)**, por lo que es fundamental la identificación precoz de estos microorganismos para optimizar el uso del tratamiento antibiótico más adecuado.
7. **La etiología fúngica** de las infecciones en pacientes TOS sigue asociándose a una **elevada mortalidad del 40%.** El principal reto en la práctica clínica diaria es la identificación precoz de los factores de riesgo asociadas a la IFI y la disponibilidad de técnicas de diagnóstico precoz.

-
8. La colaboración multidisciplinaria del equipo multidisciplinario de trasplante, mejora marcadores de asistencia hospitalaria y favorece la optimización de recursos sanitarios. Las principales estrategias deben basarse en **establecer protocolos específicos de manejo terapéutico de las infecciones e incidir en el cumplimiento de los programas de prevención, especialmente el aislamiento en habitaciones individuales durante los primeros días de máxima inmunosupresión.**
 9. En el proceso de donación-trasplante, la calidad de vida percibida por los pacientes está influida por múltiples factores, sin embargo **la infección no es un factor asociado a peor calidad de vida global percibida tanto por los pacientes candidatos como en TOS.**
 10. **Las infecciones recurrentes o de evolución crónica, son las que alteran muy significativamente la esfera emocional de los pacientes con TOS, tras haber superado la complejidad de la cirugía y del postoperatorio.**

SUMMARY IN ENGLISH

SUMMARY IN ENGLISH

Introduction

Transplantation is a cost-effective procedure which is saving the lives of thousands of patients, and clearly improves their quality of life. Throughout history, thousands of failed attempts have been performed until 1954, when the first kidney transplant was carried out with success among monozygotic twin patients at Harvard University in Boston. From then until now, there have been great advances in surgical technique and subsequent management of patients with solid organ transplantation (SOT).

Currently, **Spain is world leader in both organ donation and transplant surgery**. During the process, medical specialist continues facing difficulties and new challenges in the management of SOT recipients.

Before transplant surgery, setting **a suitable doctor-patient relationship**, establishing a good educational program and complete a system of outpatient visits for diagnostic screening are required. **During post-transplant period, main determinants of SOT are infection episodes and graft rejection.**

Infectious episodes are major complication associated with transplant procedure, and are one of the main causes of mortality in these patients. Special immunosuppressant situation, especially in the earlier surgery period is an added risk factor for acquisition.

Furthermore, **fever as an alarming sign**, represents the main challenge for clinicians in diagnosis approach. At this point, persistent fever involves a thorough workup to establish the etiology of fever of unknown origin (FOD) in this group of patients.

The role of the **specialist in Infectious Diseases** during the transplant process will be to ensure an adequate assessment of patients during the pre-transplant period, the pattern of an optimal regime of prophylaxis against opportunistic microorganisms, establish a diagnosis as early as possible with a proper interpretation of microbiological results and indicate the most appropriate antimicrobial therapy.

Lifelong clinical monitoring of SOT recipients by a **multidisciplinary team is essential to improve the quality of life** of this population. All clinical complications associated to SOT recipients must be considered in different clinical settings: outpatient care, prospective hospital admissions and during hospitalization in critical care units, after transplant surgery.

Objectives

- 1. Evaluate the workload involving episodes of fever of solid organ transplant patients (SOT) at the University General Hospital Gregorio Maranon, etiology and therapeutic management of episodes.**
- 2. Describe inpatient care of SOT recipients admitted to Spanish Critical Care Units .Main causes for hospital admission of both infectious and noninfectious episodes were also evaluated.**
- 3. Evaluate the quality of life and effectiveness of clinical recommendations from the point of view of infection in the transplant process from inclusion on the waiting list until surgery.**

Methodology

This work is divided into three independent studies in accordance with the objectives described above.

Study 1. Fever in the TOS (STUDY FEVERSOT)

Material and methods

A prospective cohort of patients with SOT was performed at the University General Hospital Gregorio Maranon from January to June 2011 to conduct a comparative study of income which was presented fever and those without.

Aetiology, diagnosis, therapeutic management of each episode and the final outcome of patients after a 12-month clinical follow-up were evaluated. The results were compared with those obtained in the historical series of fever in SOT.

Results

32% of patients with fever were admitted SOT, the main reason for hospital admission in 24.4% of all cases. Infection was the most common cause of fever in 92% of revenue, and is the final diagnosis in 19% of the SOT admitted without fever. Our study revealed that cases of rejection often not debut with fever usually because only accounted for 1.2% of the study population.

Patients with fever requiring longer hospital stay (12 vs. 6 days, $p < 0.001$) and were more antimicrobial (973 vs 416 DDD / 1000 admission days, $p < 0.001$), although not at increased mortality (only 1 death of noninfectious cause). In addition, 12.5% of febrile episodes met the criteria of fever of unknown origin (FUO).

STUDY 2. Evaluation of solid organ transplant patients in Intensive Care Units (ICUs) TRANSIC STUDY

Material and methods: This study consists of two parts

STUDY TRANSIC 01: To assess the incidence and type of infections in SOT patients in Spanish ICUs and their quality of care, a questionnaire was sent to 20 centers requesting information from a 1-year period. In addition, information was requested on the different forms of collaboration that specialists Microbiology / Infectious Diseases paid for the treatment of these patients in ICUs.

STUDY TRANSIC 02: Prospective multi-centric study of adult SOT recipients requiring ICU admission. Overall, 20 transplantation ICUs were invited to complete a pre-established protocol when a SOT recipient was admitted. MDR was defined as R \geq 2 class of first-line agents. Participating units completed a clinical protocol established which included the registration of demographic variables, the type of transplant, the disease main base and severity of it, dates of admission and discharge of hospitalization in the unit, infectious episodes, etiology, diagnosis and therapeutic management.

TRANSIC 01 Results: Twelve ICUs from 9 hospital answered TRANSIC 01 questionnaire (48% of invited centers). During the study period a total of total of 1050 transplantation procedures were performed by participant centers (29% of all SOT performed in Spain) Most of units were surgical (7/12) or mixed (5/12). Overall, 12,165 patients were admitted in participant ICUs and 449 (3.6%) were SOT. Usual intensive post operative cares and surgical complications derived from transplantations surgery were the most common reason for ICU admissions (92.5% and 3.6% respectively). During the study period, 213 infectious episodes were diagnosed (17.5 episodes /1000 admissions). Rates of the most frequent infectious syndromes were: 6.5 episodes/1000 admissions of ventilator-associated pneumonia (VAP), 2.3/1000 of intraabdominal infections, 1.7/1000 admissions and catheter related bacteremia (CRB) with a rate of 1.6 episodes/1000 admissions . The etiology of the infection could be proven in 73% of episodes (56 bacterial, 2% viral and 15% fungal). Multirresistance was demonstrated in 28 episodes (23.5% of bacterial syndromes). Median mortality was 8.9% (IQR 5 to 9) but median infection-related mortality was no representative. 0% (IQR 0-2.)

TRANSIC 02 Results: Overall, 10 Spanish hospitals participated in the study. During the study period 34 SOT were admitted, representing 6.6% of total ICU admissions. Severe graft dysfunction was the main cause of readmission in ICU in 17.6% of episodes. Nosocomial infection was detected in 15 (44%) patients and the most common syndromes were ventilator associated pneumonia (VAP). Aetiology was proven in 8/15 (53.3%) and MDR bacteria were isolated in 13.3 % of NI. Empirical therapy was considered inadequate in 7/15 (46.7%) episodes (4 due to resistance of the isolate and 3 due to clinical deterioration that required therapy escalation). No significant interactions with immunosuppressive drugs were registered. Median ICU stay was 4 days (IQR 1-28) and ICU mortality rate was 8.8%. No patient died due to an infectious complication.

Study 3. Outpatient care of patients with TOS and evaluation of the quality of life:

Influence of infection.

Material and methods:

Over a three months period, a telephone questionnaire aimed at both adult solid organ transplant (SOT) recipients and patients included on the waiting list was performed.

Short form- 36 questionnaire was adapted to evaluate general health perceived by patients. This survey consists of 10 questions. The following eight dimensions of health status were evaluated: sphere and physical function, bodily function (pain-related), emotional, social and mental status, vitality and total assessment of the overall health [239 269]. In addition, some clinical and microbiological related to episodes of infection variables were added.

Results

During the study period, 120 telephone interviews were conducted. There were a total of 95 transplant patients (79%) and 25 patients in active waiting list (20.8%). Most participants were male with a median age of 54 years (IQR 21-80). Over 70% interviewed patients had adequate family support. The overall assessment of the quality of life in patients with SOT improved significantly after surgery, especially during the first 6 months (66, 5 points vs. 53.2; p 0.002). There were a total of 54 infectious episodes, mostly in patients with renal graft. Hospitalization was required in 21% of the interviewed SOT to administer intravenous antibiotic therapy and complete diagnostic workup, especially in patients both expected as carriers of liver graft. In assessing the impact of episodes of infection in the perceived quality of life for patients with SOT, emotional sphere was clearly worsened. Patients with liver transplantation presented a

lower score of emotional state (75 points vs. 97; p 0.003). In these cases, most patients experienced hepatitis C reactivation episodes as well as episodes of surgical wound infection with slowly progressive evolution.

Conclusions

1. **Infection is the main cause of fever in solid organ transplant (SOT) recipients. It is still a major cause of hospital admissions in this population of patients.**
2. In our study, **12.5% of episodes met the criteria of fever of unknown origin (FUO)**. These patients had longer hospital stay and increased consumption of health resources, including inadequate use of antimicrobial drugs.
3. Our results revealed **19% of infectious processes without fever, mainly those caused by Citomegalovirus (CMV), hepatitis C and varicella-zoster virus**. In these cases, it should be considered atypical clinical presentations as well as immunosuppressive therapy.
4. Patients with **severe sepsis episodes** were **not associated with higher mortality rate compared to those SOT patients without fever**.
5. **Patients with SOT represented a 3.6% of population requiring admission to intensive care units in a representative number of Spanish hospitals**. During the earlier postsurgical period, **nosocomial infection reached 41-44% of ICU admissions** and the most common syndrome was ventilation-associated pneumonia (VAP).
6. **Multidrug resistance (MDR) microorganisms were the main etiology of 23% of infectious episodes in the SOT patients admitted in ICUs**; an early identification of risk factors for acquiring these microorganisms is essential. In this way, appropriate antibiotic treatment will be optimized.
7. **Fungal infections in patients SOT recipients are still associated with high mortality rate. It was 40% in our cohort**. New techniques in invasive fungal infections (IFI) are available in most Microbiology laboratories. They are the key support for clinicians to improve the diagnosis.

8. **Collaboration in multidisciplinary transplant team is decisive for improving hospital indicator and health resources.** The main strategies should be based on specific therapeutic protocols for management of infections as well as implementation of prevention programs, particularly individual isolation rooms during the early period of increased immunosuppression.

9. Quality of life perceived by SOT patients is influenced by multiple factors, **but infection is not associated with poorer quality of life in both SOT recipients and patients on waiting list.**

10. After facing up a complex transplantation surgery, our study demonstrated that **recurrent wound surgical site infections and hepatitis C reactivations were significantly associated to a lower score of perceived emotional situation by patients with SOT.**

I. INTRODUCCIÓN

1. El paciente trasplantado de órgano sólido (TOS)

1.1 Reseña histórica del trasplante del órgano sólido

Desde hace más de 60 años, la posibilidad de reemplazar un órgano enfermo de su cuerpo por otro sano ha supuesto para el ser humano un gran avance, unido a su vez, a serias dificultades e inconveniencias desde el punto de vista médico. Estos factores suponen un reto que los profesionales científicos continúan tratando de resolver hasta nuestros días. El trasplante es un procedimiento coste-eficaz que supone la salvación la vida de miles de pacientes, y que mejora claramente su calidad de vida. [1]

En el siglo XV se les atribuye a San Cosme y San Damian la primera idea aproximada a la sustitución de órganos; fueron dos hermanos que vivieron el siglo III que realizaron el reemplazo de una pierna en un soldado con cáncer por otra de un hombre fallecido.

Hubo que realizar miles de intentos fallidos hasta el año 1954 cuando tiene lugar el primer trasplante renal con éxito total entre dos pacientes gemelos univitelinos en la Universidad de Harvard de Boston [2].



Figura 1. Joel Babb. EL Primer Trasplante de riñón (1995)

Alguno de los testimonios pictóricos más representativos de este avance en la “medicina moderna” es el cuadro de Joel Baab (**Figura 1**) en que queda representada la esencia del acto quirúrgico del trasplante: así como en cualquier otro paciente, la coordinación e implicación de diferentes disciplinas médicas ha sido desde entonces fundamental para el funcionamiento y el éxito del procedimiento del trasplante [3].

El resto de órganos trasplantados con éxito, a lo largo de la historia tuvo lugar durante las décadas de los sesenta y ochenta con importantes dificultades asociadas a la medicación inmunosupresora. (**Figura 2**)

Once años después del primer trasplante renal en USA, el 23 de abril de 1965 el Dr. Gil-Vernet practicó el primer trasplante renal en Barcelona. Éste fue seguido de ocho procedimientos más en el mismo centro. También durante este año, unos meses más tarde, se realizan los primeros trasplantes de órgano en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

Gracias a estos acontecimientos en las últimas décadas, se han producido grandes avances en la técnica quirúrgica y manejo posterior del paciente con trasplante de órgano sólido y a su vez continúan surgiendo grandes retos y nuevas dificultades a las que enfrentarse por parte de los especialistas en este grupo de pacientes.

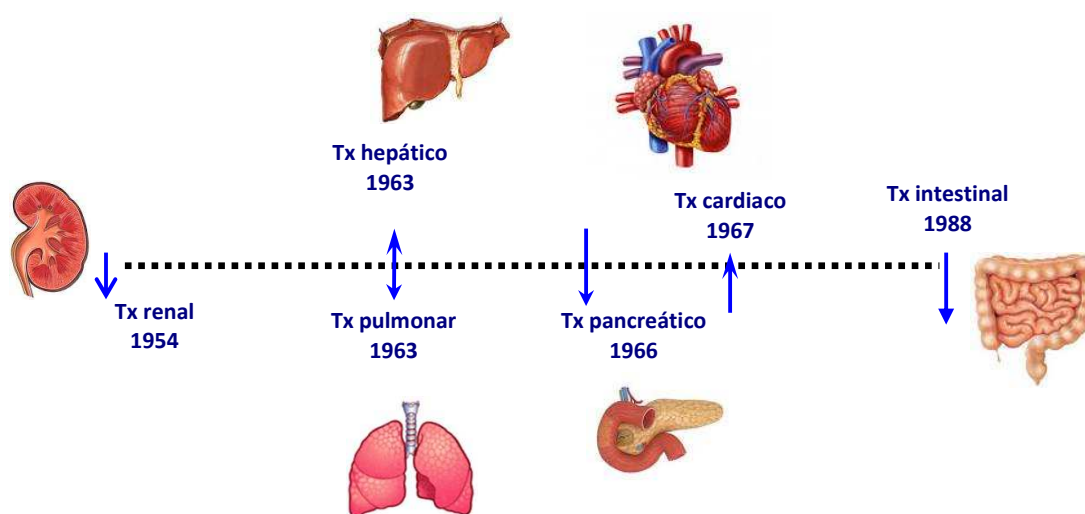


Figura 2. Historia del trasplante de órgano sólido

1.2 Historia del trasplante en España

Desde que hace más de 40 años, en 1965 se llevó a cabo el primer trasplante de riñón en España, los progresos y avances del proceso de donación-trasplante han sido espectaculares; a lo largo de dos décadas y por orden cronológico se realizaron los primeros trasplantes de páncreas (Hospital Clinic y Provincial, 1983), hígado (Hospital de Bellvitge, 1984), corazón (Hospital Santa Creu y Sant Pau, 1984), pulmón (HGUGM, 1990) e intestino (Hospital La Paz-infantil- Hospital Ramón y Cajal-adulto, 1999). Igualmente se han superados grandes retos desde el punto médico-quirúrgico como el trasplante durante la gestación o en pacientes pediátricos de corta edad (año 1990). La identificación de potenciales donantes implica importantes consideraciones ético-morales por parte de los profesionales de Unidades de Críticos y Servicios de Neurocirugía implicados en el proceso de donación.

A pesar de la escasez de órganos disponibles, que es la principal problemática en este contexto, la coordinación del proceso ha permitido situar a España como uno de los países líderes en donación de órgano. El pasado años se registraron más de 1600 pacientes en la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) [4, 5].

1.2.1 Organización del proceso de Trasplante en España

En nuestro país la organización del proceso de trasplante se estructura a tres niveles:

1. **Coordinación nacional:** Organización Nacional del Trasplantes (ONT) organismo dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Su labor e técnica es desarrollar las funciones relacionadas con la obtención y utilización de órganos, tejidos y células. La coordinación nacional de trasplante (ONT), desde su creación en el año 1989 ha logrado crear un modelo organizativo en el proceso de donación – trasplante que, en la actualidad, es imitado a nivel internacional [6].

El modelo español de donación desarrollado durante las dos últimas décadas se basa en principalmente en aumentar la supervivencia de los pacientes trasplantados y aumentar la demanda de órganos.

2. **Coordinación autonómica:** la actividad organizativa se lleva a cabo en la Oficina Regional de trasplantes, en el caso de nuestro hospital se desarrolla en la Comunidad de Madrid.

3 **Coordinación Hospitalaria:** llevada a cabo en cada centro. (**Figura 3**)

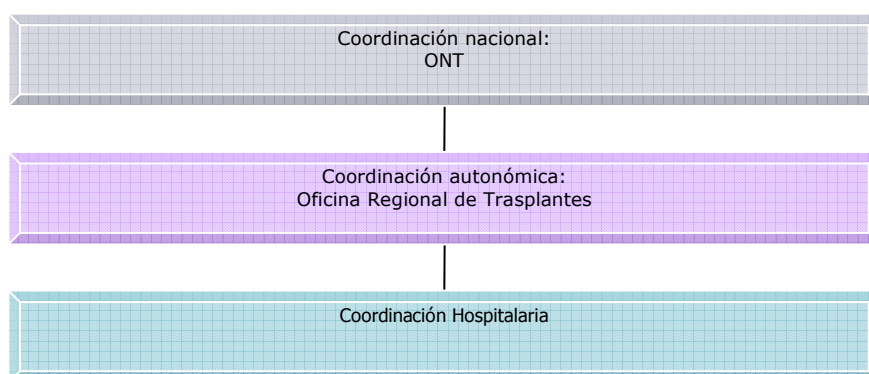


Figura 3. Organigrama de trasplantes en España

A través de esta estructura organizativa se han logrado coordinar todos los mecanismos necesarios para que el proceso de donación-trasplante se lleve a cabo de forma exitosa; el proceso culmina con la sincronización en la atención médica del candidato a trasplante y el complejo mecanismo burocrático para que todo se desarrolle dentro del marco legal. La actualización de la lista de espera se realiza a través de la Coordinación de trasplantes del centro, que se comunica vía correo electrónico a los responsables de los Servicios hospitalarios implicados en el proceso de donación, además de la notificación a los organismos coordinadores superiores: Oficina regional de trasplante de la CAM, Consejo inter-territorial y Organización Nacional de Trasplantes (ONT)

1.2.2 Situación actual del trasplante de órgano sólido en España

La diversidad cultural así como la disminución de muertes por accidentes de tráfico o accidentes cerebrovasculares (ACVAs) han sido entre otros, determinantes para la elaboración de nuevas estrategias que posibiliten aumentar la disponibilidad de órganos

[6]. España es líder mundial en donación de órganos, con una amplia actividad tanto en donaciones como en trasplantes realizados, superando los 100.000 procedimientos.

En las **Figuras 4 y 5** se incluyen las donaciones de órganos desde el año 1993 así como el aumento progresivo de las donaciones tras parada circulatoria. Además del órgano de donante cadáver, técnicas alternativa más avanzadas como la donación “in vivo”, emparentado o no con el receptor también, están ampliamente desarrolladas y de nuevo en nuestro medio estos procedimientos vivos se han multiplicado por 10 desde el registro inicial.

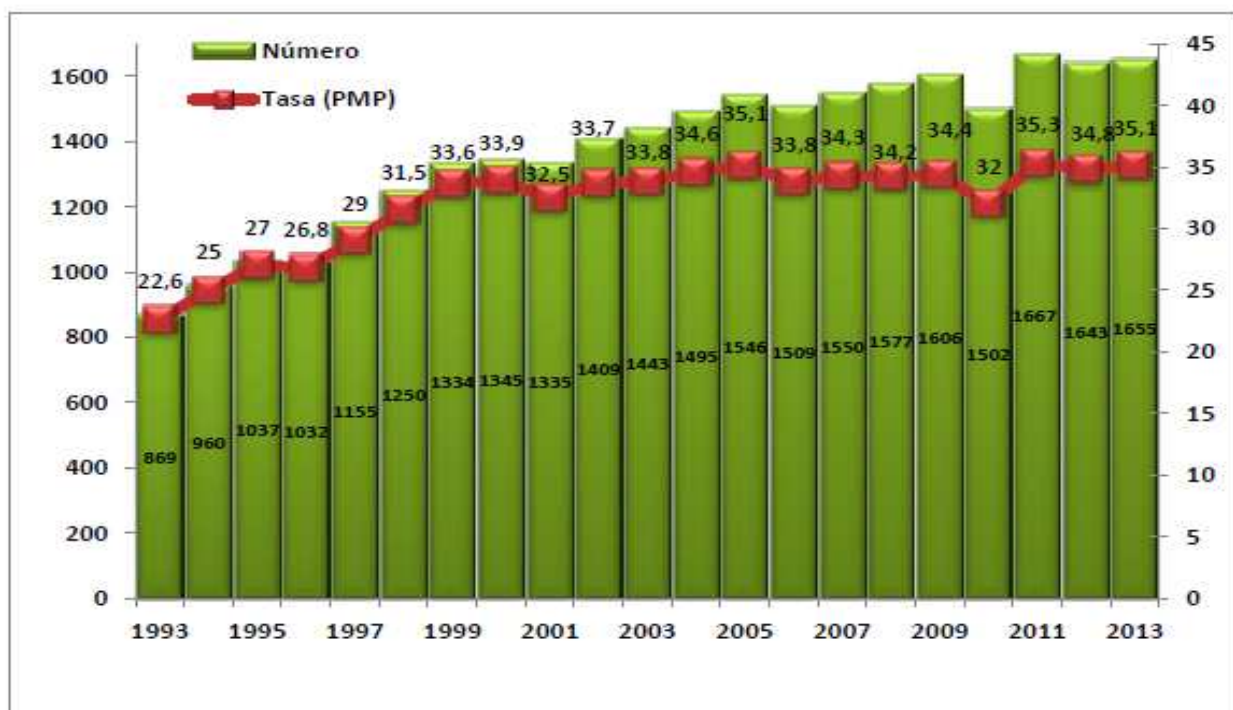


Figura 4. Registro histórico del número de donantes fallecidos registrados en España (1993-2013).Datos obtenidos de la página oficial de de la ONT.

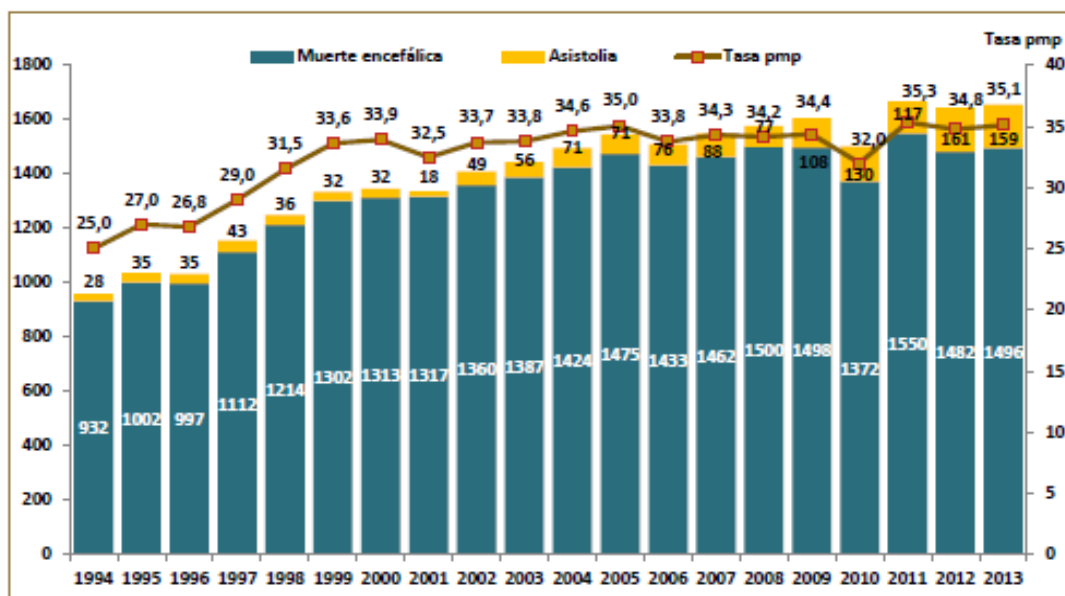


Figura 5. Evolución de donantes en asistolia (1994-2013).

Datos obtenidos de la página oficial de de la ONT.

Los datos mostrados anteriormente justifican que España sea el escenario óptimo para el desarrollo de múltiples proyectos destinados a mejorar y evaluar aspectos relacionados con los procesos de donación y trasplante, tales como:

1. La identificación precoz de posibles donantes tanto en unidades de Cuidados Críticos como en Unidades de Ictus.
2. La atención a las familias de potenciales donantes para obtener la autorización pertinente.
3. La asignación coordinada a los centros hospitalarios de potenciales injertos, la labor educativa a pacientes y profesionales y, la mejora en las técnicas y procedimientos terapéuticos de los profesionales especialistas.

1.2.3 Actividad trasplantadora en Hospital General Universitario Gregorio Marañón

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) es un hospital de 1500 camas que atiende a una población de más de 700.000 habitantes. Se realizan tres tipos de TOS: trasplante renal, trasplante hepático y trasplante cardiaco. Durante el pasado año 2015 se realizaron un total de 103 trasplantes de los cuales 23 fueron trasplantes cardiacos, 42 renales y 38 hepáticos en pacientes adultos (**Figura 6**)

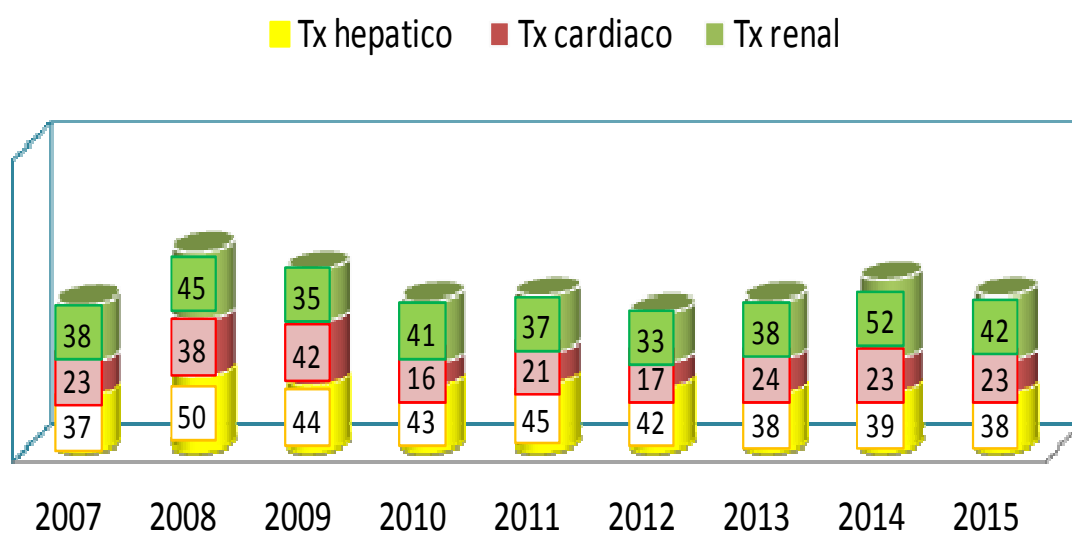


Figura 6.Trasplantes de órgano sólido realizados en el HGUGM (periodo 2007-2015)

1.3 CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL PACIENTE:

EL PROCESO DE DONACION-TRASPLANTE

Desde el punto de vista médico, en el proceso de donación –trasplante está implicado un grupo heterogéneo de profesionales. Se requieren coordinación y sincronización óptimas para garantizar que el proceso de final de trasplante se realice con éxito. Por todo ello, es necesario considerar los siguientes aspectos una vez el paciente es incluido en la lista de espera.

1.3.1 Periodo pre-trasplante

Durante este proceso se potencia el aspecto educacional sobre la enfermedad del paciente y los riesgos de desarrollar complicaciones médicas graves, incluidas las infecciones [7]. La información que el paciente recibe durante la espera a la cirugía de trasplante puede evaluarse a través de cuestionarios y revisiones periódicas con el equipo de trasplante, tal y como se refleja en los resultados del trabajo llevado a cabo por el Hospital Clinic de Barcelona. En estos casos es fundamental realizar una correcta validación de los cuestionarios para sacar el máximo partido a los aspectos que se quieren evaluar, incluidos los aspectos clínicos y psicológicos del candidato a trasplante [8].

Desde que un paciente es reclutado por sus médicos e incluido en la lista de espera, se inicia una larga relación médico-paciente que debería potenciarse y simplificarse en las posteriores visitas médicas a los diferentes especialistas. Un buen programa educacional integrado a los pacientes es crucial para garantizar que estos sean autosuficientes para los cuidados habituales a realizar.

Si se considera la situación clínica en la que el paciente está ingresado por una complicación grave de su enfermedad de base, hoy en día están en desarrollo diversas **estrategias “para mantener estable al paciente a la espera de un órgano disponible**. Tras evaluar factores asociados a la mortalidad de pacientes candidatos a trasplante, varios estudios han demostrado la efectividad en la administración de fármacos como el levosinendam (inotrópico y vasodilatador) en los casos de hipertensión pulmonar severa, para disminuir este parámetro hemodinámico en

los candidatos a trasplante cardiaco [9]; asimismo lo más desarrollado en este grupo de pacientes son dispositivos como la asistencia ventricular o los desfibriladores cardiacos [10]; en los candidatos a trasplante hepático los factores asociados a mayor índice de mortalidad previa a la cirugía son los estados de malnutrición grave, la hiponatremia y la elevación de niveles de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) en los casos cirrosis criptogénica [11, 12].

1.3.2 Periodo post-trasplante

Durante este periodo de tiempo se incluyen múltiples cambios en la vida de los pacientes tanto médicamente como en el ámbito psicosocial.

La **medicación inmunosupresora** (IS) y sus posibles efectos adversos asociados, las complicaciones quirúrgicas e infecciosas, la posibilidad o no de incorporarse al mercado laboral, los cambios en el estado emocional, etc.

Desde el punto de vista clínico tras el postoperatorio inmediato los principales condicionantes en el pronóstico del TOS son el **rechazo del injerto** y los procesos de **infección** [13-15]; es posible que los antimicrobianos requeridos para su tratamiento interfieran con los IS, que requiera la hospitalización el paciente o en algunos casos se llegue a perder el injerto.

La presencia de estas complicaciones y su manejo clínico durante el proceso de donación- trasplante condicionan la **calidad de vida del paciente con TOS** e implican la supervisión global del paciente por parte de un equipo multidisciplinar de atención al TOS.

2. EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR SANITARIO DEL PACIENTE CON TOS

2.1 El papel del equipo multidisciplinar en la mejora la calidad de la actividad asistencial del paciente TOS

La atención adecuada del paciente trasplantado necesariamente implica la actuación de varias disciplinas médicas que estén perfectamente coordinadas para mejorar en último término la supervivencia del paciente.

Establecer una comunicación fluida a partir del establecimiento de sesiones clínicas periódicas mejoraría la atención y el pronóstico de los pacientes, tal y como se ha establecido en un centro universitario estadounidense con la población de trasplantados cardíacos [16]. En este estudio se comparan tres periodos en los que se mide el impacto sobre la actividad asistencial tras establecer un programa de reuniones multidisciplinarias para el manejo de los candidatos a trasplante o en la evolución posterior a la cirugía. Los autores finalmente demostraron haber podido mejorar los siguientes parámetros: 1) la estancia hospitalaria 2) la precocidad en el diagnóstico y en la valoración de los candidatos a trasplante y 3) la tasa de reingresos tras el primer mes del alta hospitalaria, que se redujo considerablemente. Por otro lado, se requiere establecer las responsabilidades de los médicos especialistas, así como la frecuencia de evaluaciones al paciente en función del periodo del proceso de trasplante desde el reclutamiento del paciente, la inclusión en lista de espera hasta el seguimiento en el postoperatorio a largo plazo [17]. Asimismo, es crucial la formación continuada de los especialistas y la evaluación del impacto educacional en la mejora del pronóstico final de los pacientes. Se han publicado algunos trabajos con la intención de medir estos parámetros, donde se mejora la calidad del injerto medida de forma indirecta tras lograr disminuir el tiempo de isquemia fría durante la cirugía [18]. De esta experiencia se han derivado beneficios tanto en términos de coste económico como desde el punto de vista científico y burocrático [19].

2.2 El papel del laboratorio de Microbiología y del especialista en Enfermedades

Infecciosas en el equipo de trasplante

La infección continúa siendo una de las principales complicaciones asociadas al procedimiento del trasplante además de ser una de las principales causas de mortalidad en esta población, sobre todo si el proceso infeccioso está causado por microorganismos de alta patogenicidad [20]. La enfermedad subyacente del paciente, la medicación inmunosupresora, el periodo post trasplante y el tipo de trasplante realizado, son algunos de los múltiples factores que contribuyen a aumentar el riesgo de infección en el TOS. Incluso en el periodo previo al trasplante es fundamental conocer el estado serológico de los candidatos a trasplante y los donantes, ya que la infección puede transmitirse al futuro receptor o reactivarse en el contexto clínico de máxima inmunosupresión que tiene lugar en el periodo post trasplante inmediato [21] .

Es conocida la asociación de los fármacos inmunosupresores con diversos procesos infecciosos como la hepatitis B, la enfermedad por Citomegalovirus (CMV) o infecciones causadas por bacterias encapsuladas (neumococo, *Neisseriae spp.* o *Haemophilus*) [22-24].

La morbilidad de algunas infecciones oportunistas durante los primeros 6 meses tras el trasplante está íntimamente relacionado con el estado inmunitario del paciente; durante este periodo el paciente TOS requiere un estrecho seguimiento terapéutico para conseguir una buena adherencia a la medicación IS; en caso de no ser así los cambios de medicación, los efectos adversos asociados y el riesgo de complicación infecciosa se hace aún más grave. Desde esta perspectiva el actual desarrollo del diagnóstico molecular en Microbiología permite obtener resultados clínicos más seguros y fiables de los patógenos oportunistas asociados a peor pronóstico en la población TOS. El Citomegalovirus (CMV) y otros herpesvirus son uno de los microorganismos más prevalentes en la infección del TOS; el *screening* serológico inicial en el donante (D) y en el receptor (R) es crucial para establecer el mejor esquema de tratamiento y/o profilaxis para el paciente. En las situaciones de enfermedad por CMV las técnicas moleculares para detectar la carga viral (PCR

CMV) o identificar resistencia a antivirales son una herramienta muy útil por parte de un laboratorio de Microbiología para optimizar los recursos terapéuticos.

Respecto a la etiología fúngica los métodos convencionales se han visto reforzados con las técnicas de diagnóstico molecular para contribuir al diagnóstico precoz de la infección fúngica invasora (IFI) en los pacientes TOS.

El papel del especialista en Enfermedades Infecciosas durante el proceso de trasplante consistirá en asegurar una valoración adecuada de los pacientes durante el periodo previo al trasplante, la pauta de un régimen óptimo de profilaxis frente a microorganismos oportunistas, establecer un diagnóstico lo más precozmente posible con una interpretación adecuada de los resultados microbiológicos e indicar el tratamiento antimicrobiano más adecuado.

Todo lo expuesto justifica el papel crucial del Laboratorio de un Microbiología lo más eficaz y eficiente posible; el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas que permiten un diagnóstico precoz así como la correcta interpretación de los resultados implica que el equipo multidisciplinar integre al especialista de Microbiología y Enfermedades Infecciosas para favorecer un pronóstico favorable para el paciente candidato a trasplante o TOS [25-27].

3. LA FIEBRE Y LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE CON TOS

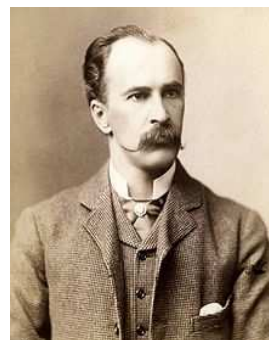
3.1 Definición de fiebre y datos históricos

La fiebre es una respuesta fisiológica a una gran variedad de estímulos, entre los que la patología infecciosa supone un importante impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes, sobre todo en los inmunosuprimidos. Se reconocen otras causas de fiebre de etiología no infecciosa, como son las entidades inflamatorias, inmunológicas, hematológicas, endocrinas, neoplásicas y farmacológicas, entre otras, lo cual representa un reto para el clínico en cuanto al abordaje diagnóstico [28].

Históricamente la relación entre el cambio de la temperatura corporal y la enfermedad se conoce desde el principio de los tiempos en medicina, sin embargo la utilidad en la práctica clínica diaria no se ha conocido hasta mediados del siglo XIX. En el año 1868 el trabajo del profesor C. A Wunderlich demostró en un amplio estudio las variaciones de la temperatura corporal en diversas enfermedades. Los resultados obtenidos tras exhaustivas observaciones en miles de pacientes están basados en dos hechos principales: la constancia de la temperatura del cuerpo humano en el individuo sano, y por el contrario, las variaciones de ésta cuando existe enfermedad [29]. Posteriormente a finales de siglo Osler, considerado como el “Padre de la Medicina Moderna”, estableció el valor diagnóstico y pronóstico del registro de la fiebre asociado a diversas enfermedades [30]. Desde entonces la determinación periódica de la temperatura corporal, seguida de la búsqueda de la etiología de la fiebre continúa siendo un reto entre los especialistas de la medicina.



Profesor Carl August Wunderlich



Profesor Sir William Osler

Las variaciones en la temperatura corporal en el individuo sano están asociadas a multitud de factores tales como el momento del día en que se determine, la localización de dicha determinación, la raza, el sexo, la edad de los pacientes el estado de hidratación o la temperatura ambiental [28, 31-33]; actualmente en nuestros días aún persisten diferencias en cuanto a las variaciones de temperatura corporal considerada normal considerada entre diversos especialistas. Lógicamente el tipo de patología de base y el patrón de fiebre en el registro diario de los pacientes es determinante para alertar al clínico sobre la posibilidad de una patología subyacente, como es el caso del paciente oncológico, el paciente VIH o el paciente trasplantado [34].

En la era del trasplante de órganos, la fiebre constituye uno de los signos clínicos más alarmantes ya que en la mayoría de las ocasiones traduce la presencia de una enfermedad infecciosa que puede poner en riesgo no sólo el órgano trasplantado sino la vida del paciente. La medicación inmunosupresora de estos pacientes puede enmascarar los síntomas y signos de focalización de la infección y hacer que el diagnóstico del cuadro clínico y la administración de un tratamiento antibiótico adecuado se retrasen; esto puede influir negativamente en el pronóstico de los pacientes. La mejora en la optimización en los tratamientos inmunosupresores (IS), los esquemas de profilaxis anti-infecciosa, así como el perfeccionamiento en las técnicas quirúrgicas, han logrado universalizar el reemplazo de órganos y disminuir potenciales infecciones oportunistas. Sin embargo, las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las principales causas de fiebre en los pacientes receptores de órganos y por tanto la fiebre debe considerarse una emergencia siempre que se presenta.

En receptores de trasplantes de órgano sólido (TOS), la presencia de fiebre se define como una temperatura corporal oral mayor o igual a 37.5°C, que ocurre en una o más mediciones en el curso de 24 horas. El límite bajo en diversos estudios se justifica por el efecto que tienen los inmunosupresores en aminorar la respuesta inflamatoria y pirógena [35, 36].

En receptores de trasplante hepático, se ha determinado que la etiología de la fiebre se debe a enfermedades bacterianas en un 62% y virales hasta en 6%-. Las infecciones fúngicas a menudo carecen de este síntoma [35].

En el caso del injerto renal se ha evidenciado que el 55% de los episodios febriles se deben a infecciones virales, el 14% a infecciones bacterianas y el 5% a infecciones fúngicas, así como el 13% puede explicarse por episodios de rechazo [37].

Como acabamos de comentar, la infección ha sido la etiología más frecuente de la fiebre de la población trasplantada, con diferente distribución en relación a los microorganismos causales. Aun así, en la actualidad los patrones etiológicos ya sea de naturaleza infecciosa o no infecciosa, varían en función de los nuevos esquemas de IS y quimioprofilaxis administrados a los pacientes. Además el patrón de etiologías infecciosas ha virado hacia la aparición de los llamados patógenos emergentes, microorganismos multirresistentes con episodios más graves que condicionan el pronóstico del TOS [38-42].

3.2 Fiebre de origen desconocido (FOD) en el paciente trasplantado

La definición clásica de fiebre de origen desconocido, realizada hace más de 50 años por Petersdorf y Beerson, incluye algunos aspectos que no pueden adaptarse a todas las poblaciones de pacientes, ya sea por su situación inmunológica o por su enfermedad de base. [43]

En el intento de estratificar estas consideraciones y tras varias definiciones propuestas a lo largo de los años, Durack et *al.* establecen una clasificación de FOD teniendo en cuenta cuatro tipos [44]:

- Fiebre de origen desconocido clásica.
- Fiebre de origen desconocido nosocomial.
- Fiebre de origen desconocido en el paciente inmunodeprimido.
- Fiebre de origen desconocido asociada al paciente VIH.

El paciente trasplantado de órgano sólido estaría incluido en el tercer grupo; por tanto la definición de FOD en esta población implica la persistencia de fiebre de $>38^{\circ}\text{C}$ durante más de 72 horas tras un estudio exhaustivo microbiológico y de imagen negativo hasta ese momento. La evaluación clínica de los pacientes debe incluir un interrogatorio y exploración física detallados, teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente y la medicación inmunosupresora que utiliza [45].

En la mayoría de los casos la etiología de la FOD en el TOS es infecciosa, pero se llega a un diagnóstico correcto en algo más de la mitad de los pacientes estudiados. Hoy en día la mejor precisión, seguridad y capacidad diagnóstica de las técnicas microbiológicas permite una mejor aproximación diagnóstica.

3.3 Importancia de la infección en el paciente TOS

A pesar de los grandes avances en la medicina del trasplante tanto desde el punto de vista quirúrgico como desde el manejo terapéutico posterior la infección constituye todavía uno de las complicaciones más importantes en

esta población de pacientes. El riesgo de infección está influido por múltiples factores, pero los más importantes son:

- La enfermedad de base previa al trasplante.
- El periodo post trasplante estrechamente asociado al estado inmunitario.
- El tipo de trasplante realizado [46, 47].

La mayor parte de estudios publicados en la literatura científica utilizan estos criterios para establecer la etiología más probable y el manejo terapéutico más adecuado de las entidades infecciosas que afectan al TOS [48, 49].

La **enfermedad de base** previa al trasplante influye de manera muy significativa en el riesgo de infección de los pacientes. En el caso del trasplante hepático, el fallo hepático fulminante previo [50] o la infección por virus de hepatitis (VHC O VHB) aumentan tanto el riesgo de adquisición de infecciones hospitalarias como la reactivación de la infección viral [51, 52]. En el caso del trasplante cardíaco la cardiopatía isquémica previa al trasplante, se asocia a un mayor riesgo de infección, como han demostrado algunos autores en varias series de casos [53, 54].

Desde el punto de vista clínico, clásicamente podemos describir **tres periodos diferenciados en el periodo post trasplante** que condicionan la etiología de la patología infecciosa en el paciente TOS. Cada periodo se asocia a un estado de inmunosupresión distinto, y por tanto la gravedad del cuadro, la sospecha clínica y el manejo terapéutico por parte del especialista estarán condicionado según este criterio [55]. **Tabla 1.**

Durante el periodo post trasplante precoz o postoperatorio inmediato (0-1 mes), las infecciones que se producen en el TOS son similares a las que puede desarrollar cualquier otro paciente ingresado en el hospital tras un procedimiento quirúrgico. Los patógenos que potencialmente producen las infecciones más graves y de mayor dificultad terapéutica son las producidas por las bacterias intrahospitalarias (pe. *Clostridium difficile* o SAMR) [39, 40, 56].

Por otro lado los episodios infecciosos que afectan al TOS tras la intervención quirúrgica pueden condicionar el tiempo de estancia hospitalaria, ya sea en las distintas unidades de Cuidados Críticos postoperatorios (UCI), como en otras áreas de hospitalización. Durante este periodo aumenta significativamente el riesgo de adquisición de patógenos nosocomiales con altas tasas de resistencia a antimicrobianos [39, 57].

Las principales complicaciones se relacionan con la herida quirúrgica, fugas anastomóticas o lesiones en el injerto [58].

En este periodo también puede aparecer la sintomatología más precoz de las infecciones derivadas del donante. Este grupo de infecciones es muy infrecuente en la actualidad gracias a la mejora en los métodos de cribado diagnóstico y conservación de órganos. La incidencia de estas infecciones oscila entre el 0.2 y 9% en algunas series [21, 59].

La IFI causada por hongos como *Aspergillus sp.* o *Candida sp.* supone un 2.7% de las infecciones en una serie reciente publicada en nuestro país, con una mortalidad superior al 60% [60]. Estos datos varían en función del tipo de trasplante: en el trasplante pulmonar e la IFI por *Aspergillus sp.* puede afectar hasta el 35% de los pacientes si previamente no se ha administrado una adecuada profilaxis antibiótica [61].

El periodo intermedio (2º-6º mes) es el periodo de máxima inmunosupresión en el TOS. Los microorganismos que más frecuentemente causan las infecciones en TOS, se asocian a elevadas cifras de morbimortalidad [26].

Además, en el contexto inmunológico de estos pacientes, es frecuente que algunas infecciones pasen inadvertidas, por la ausencia de síntomas como la fiebre o por la presencia de sintomatología inespecífica; otras de las principales dificultades para el especialista es la gran variedad de patógenos oportunistas que pueden ser los causantes del síndrome infeccioso.

Patógenos oportunistas como el *CMV* o los hongos causantes de IFI graves son la etiología más frecuente en este periodo. Aunque se han realizado grandes avances en el control, el *CMV* es el virus más frecuente en este periodo y que condiciona mayor morbilidad, pudiendo incluso poner en riesgo la supervivencia del injerto [62, 63].

Finalmente en el periodo tardío post trasplante la etiología de la infección es superponible a los pacientes sin compromiso inmunitario cuando la función del injerto es buena. Los virus y bacterias son las comunes de adquisición comunitaria con algunas excepciones; algunas infecciones virales como JC polyoma virus [64, 65] o *CMV* [66-68] se manifiestan de forma más tardía en esta población.

Tabla 1. Cronología de las infecciones en el paciente trasplantado de órgano sólido (TOS)

Microorganismos	Periodo precoz (0-1 mes post TRASPLANTE)	Periodo intermedio (2-6 mes post TRASPLANTE)	Periodo tardío (>6 meses post TRASPLANTE)
Virus	VHS, VHH-6	CMV, VHH-6, VHC, BK virus, VEB	VHC, VHB, VVZ, CMV tardío (colitis, retinitis) JC polioma virus, virus comunes
Bacterias	Bacterias de adquisición intrahospitalarias: <i>Clostridium difficile</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a <i>meticilina</i> (SAMR), Bacterias Gram negativas multirresistentes (MDR), <i>Enterococcus</i> resistente a <i>vancomicina</i> (VER), etc.	<i>Listeria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Micobacterias</i>	Infecciones bacterianas comunes y oportunistas TARDÍAS: <i>Nocardia</i> , <i>Rhodococcus</i>
Hongos	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> spp.	<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> spp, <i>Cryptococcus</i>	Infecciones fúngicas TARDÍAS: <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i>
Parásitos		<i>Leishmania</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Trypanosoma</i> , <i>Strongyloides</i>	<i>Leishmania</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Trypanosoma</i> , <i>Strongyloides</i>

3.4 Síndromes infecciosos de adquisición hospitalaria más frecuentes en el TOS

Los síndromes infecciosos que afectan a los pacientes con TOS en el periodo post trasplante inmediato durante la estancia en servicios de Cuidados Intensivos son:

- 1) Neumonía.
- 2) Bacteriemia e infecciones asociadas a catéteres centrales y otros dispositivos intravasculares.
- 3) Infecciones de la herida quirúrgica.
- 4) Infecciones urinarias.



Figura 7. Intubación orotraqueal

3.4.1 Neumonía: Es el síndrome infeccioso más frecuente y que asocia tasas elevadas de mortalidad en la población de pacientes TOS, en comparación con otros pacientes [69-71]. Ocurre más frecuentemente en el periodo precoz post quirúrgico del trasplante [72], especialmente en los pacientes con tiempo de intubación prolongado o bien en los pacientes colonizados previamente a la cirugía. Durante la estancia en UCI la necesidad de prolongar la ventilación mecánica de los pacientes aumenta el riesgo de adquisición de patógenos hospitalarios causantes de neumonías graves

(neumonía asociada a ventilación mecánica) y además en estos casos el pulmón suele ser el origen más frecuente de los cuadros severos de sepsis [73]. La etiología bacteriana de las neumonías en los trasplantes torácicos (cardíaco y pulmonar) con cifras superiores al 20% en algunas series [74], mientras que en el trasplante hepático oscilan entre el 14-17% [75]. El grupo de bacterias típicamente nosocomiales como *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) añaden algunas dificultades desde el punto de vista epidemiológico, al manejo terapéutico y evolución de los pacientes. Algunas series en trasplante renal han publicado una mortalidad asociada a la neumonía por *Pseudomonas sp* cercana al 20% [76, 77] ; por otro lado una serie de casos en Italia, describe la presencia de más casos de neumonía causada por cepas de SAMR comunitario que se asocian a mayor riesgo de reingreso en el paciente trasplantado [69].

Con respecto a la tuberculosis la incidencia en nuestra población de estudio varía ampliamente en función del escenario epidemiológico en que nos encontremos. En el caso de regiones endémicas incidencia puede alcanzar hasta 15% [78]. Los TOS tienen un riesgo superior a la adquisición de la enfermedad (entre 20-70 veces) [79], además de desarrollar con más frecuencia un síndrome de reconstitución inmune grave en el contexto de la infección por *M.tuberculosis* que empeora el pronóstico de los pacientes, especialmente en el trasplante hepático [80].

Los patógenos oportunistas en la población trasplantada de órgano sólido tienen una incidencia del 10% en una reciente serie del Hospital Clinic de Barcelona; *Aspergillus sp* fue el patógeno oportunista más frecuente, con una mortalidad asociada muy elevada de un 47% de los pacientes evaluados [77].

Otros microorganismos como *Pneumocystis jirovecii* clásicamente descritos en series antiguas como etiología más frecuente de neumonía durante los tres primeros meses del post trasplante pulmonar, ha disminuido su

incidencia en los últimos años gracias a los esquemas de profilaxis con cotrimoxazol. Sin embargo se han publicado más casos de infección por *P.jirovecii* tardía, (tras el primer año) por lo que estos autores se plantean prolongar o reintroducir la profilaxis antibiótica en situaciones de riesgo como la infección previa por *CMV* o los episodios de rechazo agudo [81]. La etiología viral más clínicamente más significativa y sus consecuencias epidemiológicas en los últimos años, ha sido el virus de la gripe H1N1 durante la pandemia internacional del año 2009. Esta infección se asocia a peor pronóstico la población de TOS sobre todo si existe coinfección del virus de la gripe con microorganismos altamente patógenos, bien bacterianos o de naturaleza fúngica [82, 83].

El *CMV* es el agente más frecuentemente aislado en las neumonías de trasplantados pulmonares, pero su incidencia esta en clara disminución gracias a los esquemas de profilaxis más recientes, entre otros factores [84, 85].

Igualmente el especialista deberá considerar las etiologías no infecciosas de los infiltrados pulmonares durante el ingreso del paciente TOS (neoplasias, medicación inmunosupresora, enfermedades inmunológicas, etc.)

Teniendo en consideración la gravedad de la neumonía en el paciente TOS, es fundamental optimizar los recursos diagnósticos e implementar la terapia antimicrobiana más adecuada [86].



Figura 8. Catéter Venoso central (CVC) subclavio

3.4.2 Bacteriemia e infecciones asociadas a dispositivos intravasculares:

Una de las infecciones más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos por los requerimientos terapéuticos del paciente son las bacteriemias, así como las infecciones relacionadas con el catéter (BRC). En los pacientes críticos y post quirúrgicos, como es el caso del paciente trasplantado recientemente, este síndrome infeccioso es un problema que potencialmente puede agravar seriamente el pronóstico. [87]. La bacteriemia precoz en la población TOS ha sido revisada desde el punto de vista epidemiológico por el grupo español de Linares *et al.* que estimó una incidencia de un 12% de bacteriemia precoz en trasplantados hepáticos, comparado con trasplante renal (4,8%) o combinado renal con páncreas (4,5%) [88].

En el trasplante cardiaco, nuestra institución publicó cifras incluso mayores estimando casi un 16% en la incidencia de los casos de bacteriemia [89].

En cuanto el origen de la bacteriemia el catéter intravascular, la infección respiratoria y el tracto urinario son las localizaciones más frecuentes. La mayoría bacteriemia asociada a catéter predomina en

todos los tipos de trasplante, a excepción del trasplante renal donde la infección urinaria suele ser la explicación más frecuente.

La bacteriemia relacionada con el catéter es una de las entidades con mayor morbi mortalidad asociada en el paciente crítico. En el trasplante cardiaco, la necesidad de utilizar múltiples dispositivos intravasculares, así como otros dispositivos como los drenajes o sondajes urinarios, convierte a esta población en un grupo con mayor riesgo para adquirir las infecciones; de hecho, las infecciones asociadas a catéter son las más frecuentes en este grupo de TOS. En los últimos 10 años, gracias al cumplimiento de las medidas de prevención y tratamiento de las infecciones de catéter de acuerdo a las guías clínicas internacionales, se ha evidenciado una tendencia a la disminución en las cifras de BRC [90, 91]. Desde el punto de vista etiológico los microorganismos Gram negativos y los hongos progresivamente adquieren mayor protagonismo como agentes causales de las BRC [92-94].

Cuando el origen de la bacteriemia es pulmonar, algunos estudios han demostrado que se asocia a mayor mortalidad de los pacientes, dado su difícil manejo que con frecuencia precisa el ingreso en las Unidades de Críticos [95]. El origen intraabdominal se da más frecuentemente en los trasplantes hepático, hepático y renal [96, 97]. En relación al aislamiento microbiológico los microorganismos Gram negativos, suele ser la etiología más común en la mayoría de publicaciones con el aislamiento de bacterias con alta índice de resistencia a antimicrobianos en torno al 53% de los aislamientos, en microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* portadoras de betalactamasas en de espectro extendido [87, 88].



Figura 9. Mediastinitis aguda

3.4.3 Infecciones y complicaciones asociadas del lugar de la cirugía

Las complicaciones en el postoperatorio inmediato de la cirugía de trasplante se asocian con frecuencia a la presencia de tejido celular escasamente vascularizado [98], por lo que el riesgo de colonización y potencial infección por microorganismos patógenos es relativamente frecuente [99, 100].

En los últimos cinco años Ramos et *al.* registraron los casos de infección en la incisión quirúrgica de pacientes renales: en un total de 63 episodios, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Eschericia coli* (31.7%) seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (13,3%); los factores de riesgo más importantes fueron la diabetes mellitus y el uso de sirolimus como principal agente inmunosupresor [101] .

En cualquiera de los casos de infección en el lugar de la cirugía el manejo terapéutico principal es un amplio desbridamiento quirúrgico junto con la terapia antimicrobiana más adecuada en caso de conocerse la etiología del cuadro [102, 103]. En el caso del trasplante hepático las complicaciones postoperatorias más frecuentes son las hemorragias intraabdominales, trombosis de los vasos implicados en el injerto y disfunciones a nivel del árbol biliar; éste grupo de complicaciones son

las que con más frecuencia derivan en infecciones complicadas intraabdominales como los episodios de colangitis, peritonitis o abscesos biliares [104, 105] y se relacionan con el tipo de cirugía de reconstrucción biliar realizada. El grupo español de infecciones en trasplante (GESITRA) describió en una serie de 1.200 pacientes con trasplante hepático la hepaticoyeyunostomía y la coledocoyeyunostomía como las técnicas de reconstrucción de la vía biliar que asocian mayor riesgo de infección (OR 4,2 IC(95%) 1,6-10,7) [106] .

La morbilidad asociada a este grupo de complicaciones es muy importante, por ello diferentes trabajos han basado su estudio en los esquemas de profilaxis perioperatoria que pudiesen prevenir estos episodios. Sin embargo, el impacto de la profilaxis antibacteriana previa a la cirugía del trasplante ha logrado disminuir la incidencia de estos procesos. En situaciones excepcionales puede ser aconsejable personalizar la profilaxis, sobre todo, en función de infecciones previas o colonizaciones [107].

Con respecto a los trasplantes torácicos (cardíaco y pulmonar) la mediastinitis es una de las complicaciones quirúrgicas más graves, ya que su tratamiento requiere habitualmente la necesidad de una nueva reintervención quirúrgica además de tratamiento antimicrobiano parenteral. La incidencia de esta entidad oscila entre un 2.5 y 7% de los trasplantes cardíacos según algunas series [108].

La necesidad de dispositivos de asistencia ventricular previa al trasplante, la duración de la ventilación mecánica o el uso de inmunosupresores como los inhibidores de la m-Tor (sirolimus, everolimus) aumentan el riesgo de mediastinitis postquirúrgica precoz [109, 110].

La sospecha diagnóstica debe realizarse en los episodios de fiebre y o bacteriemia tras haber descartado otros focos más frecuentes. Los signos clínicos de infección local como la inflamación en los bordes de la incisión de la herida y/o la aparición de inestabilidad esternal o supuración, pueden aparecer más tardíamente. Respecto a la microbiología, el género *Staphylococcus* es el más comúnmente implicado, seguido de microorganismos Gram negativos; los hongos no representan una etiología frecuente, aunque hay casos publicados en la literatura que han requerido un complejo manejo terapéutico y condiciona un mal pronóstico de los pacientes [111-113].

3.4.4 Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario son las más frecuentes en el trasplante renal y la mayoría suceden en los primeros doce meses del trasplante; la incidencia de las ITU en otros tipos de pacientes TOS, es similar a la de la población general [114].

La sepsis secundaria a episodios de pielonefritis aguda (PNA) suelen condicionar la necesidad de tratamiento intravenoso con la consiguiente hospitalización del paciente trasplantado, por lo que es necesaria una sospecha diagnóstica precoz que incluya un examen físico minucioso junto a algunas técnicas de imagen no invasiva que confirmen el diagnóstico lo más rápido posible [115]. Por otro lado, la implicación de la PNA en el rechazo agudo del injerto renal, ha sido discutida por algunos autores; el principal argumento es el efecto indirecto del microorganismo causal de la infección sobre el sistema inmune, tal como se postula en los casos de infección por CMV [116, 117]. Los factores de riesgo más importantes de PNA son el sexo femenino, el rechazo agudo, los episodios previos de infecciones urinarias y el uso de micofenolato mofetili (MMF) en el esquema de inmunosupresión [114]. La etiología más frecuente en las ITUs en TOS son las bacterias Gram

negativas (Enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores) y el género *Enterococcus*. El principal problema en el manejo terapéutico está asociado a los diferentes patrones de resistencia, con la aparición de bacterias multirresistentes como agentes patógenos emergentes [118].

En el caso *Candida spp* su aislamiento en orina clínica no implica necesariamente la presencia de infección de las vías urinarias en el trasplantado renal. Sin embargo ha de evaluarse cuidadosamente su significado así como la retirada de sondajes urinarios u otros dispositivos [119]. Previamente Safdar *et al.* ya demostraron que el tratamiento farmacológico de la candiduria asintomática no se asociaba con un mejor pronóstico de los pacientes. Los principales factores de riesgo para adquirir una infección por *Candida spp* son el ingreso en UCI, malnutrición, el uso de dispositivos intravasculares y el uso previo de antibióticos [120].

En resumen, para realizar un correcto diagnóstico de la infección en el TOS han de considerarse siempre la enfermedad de base previa, el tipo de trasplante y el periodo post trasplante en que nos encontramos y las complicaciones previas del paciente. Las principales dificultades en el diagnóstico precoz y manejo terapéutico en estos pacientes son la presencia de sintomatología inespecífica, las presentaciones atípicas en algunas entidades y la coinfección con otros patógenos nosocomiales multi-resistentes.

3.5 Etiología no infecciosa de fiebre en el TOS

La etiología no infecciosa de los episodios de fiebre debe estar presente en todo momento en el diagnóstico diferencial del especialista, situando en primer lugar el rechazo del injerto como una de las complicaciones más graves que condicionará el éxito final del proceso de trasplante. **El rechazo** del órgano puede producirse hasta en un 4% de los casos. Las formas más severas y con manifestaciones a nivel sistémico de enfermedad injerto contra huésped, son infrecuentes en el TOS comparado con los pacientes trasplantados de médula ósea, pero es necesario que el índice de sospecha sea alto, dada la elevada mortalidad asociada, que en algunas publicaciones supera el 65% de los casos [121, 122].

El tratamiento de esta entidad consiste en disminuir la dosis de inmunosupresores, la administración de glucocorticoides a dosis elevadas, el uso ocasional de un esquema específico de fármacos inmunosupresores (globulina antitímocítica, rituximab, sirilimus) y en casos puntuales en los que la naturaleza del rechazo es de predominio humoral terapias como la plasmaféresis que han demostrado ser eficaces [123, 124]. Recientemente algunos **inmunosupresores** de última generación como el eculizumab, anticuerpo monoclonal frente a la fracción C5 del complemento, han demostrado su utilidad en el rescate de los episodios de rechazo refractarios a la terapia convencional [125].

Otras posibles etiologías como la **enfermedad linfoproliferativa postrasplante** (PTLD) se asocian estrechamente a la infección por virus de Epstein- Barr (VEB). Esta entidad incluye una variedad muy amplia, que puede presentarse con cuadros clínicos graves, ya sea a nivel cutáneo, [126] o del sistema nervioso central (SNC) con importantes complicaciones clínicas [127, 128]. La mayoría de los casos tienen lugar tras el primer año postrasplante y en su mayoría son linfomas de células B. La incidencia actual oscila entre un 0,2% y un 2,12% en la forma cutánea, siendo los trasplantados cardíacos los pacientes con mayor riesgo [126].

Algunos estudios han demostrado que el SNC está afectado en el 33% de los pacientes diagnosticados de PTLD. [127, 129]. Se han descrito también presentaciones atípicas de PTLD como la insuficiencia suprarrenal [130, 131]. Entidades como el **síndrome hemolítico urémico (SHU)** o las reacciones postransfusionales son etiologías menos frecuentes en el contexto del paciente TOS febril. El manejo terapéutico de las patologías que se han citado, requiere la administración ciertos fármacos (rituximab, metotrexate citarabina, etc.) que asocian muchos efectos secundarios, sobre todo mielotoxicidad. Este factor determina también el pronóstico del paciente TOS, y las terapias adyuvantes y suplementarias necesarias conllevan un aumento en los costes hospitalarios.

Por tanto la etiología no infecciosa de la fiebre en el trasplantado, aunque menos frecuente, implica importantes riesgos en el pronóstico de los pacientes.

4. Asistencia médica del paciente con TOS en diferentes contextos clínicos

4.1. El paciente con TOS en el Servicio de Urgencias

El avance en las técnicas quirúrgicas de trasplante como la mejora en la optimización de recursos diagnósticos y terapéuticos, ha permitido mejorar la supervivencia global de los pacientes con TOS en las últimas décadas [132, 133] . A pesar de que la demanda de pacientes subsidiarios de trasplante sigue excediendo al número de órganos disponibles, la población de TOS y la supervivencia de esta población continua creciendo.

Los profesionales sanitarios de los Servicios de Urgencias se enfrentan con más frecuencia a los problemas médicos asociados al TOS, cuya complejidad es la combinación de varios factores: 1) la sintomatología inespecífica de la clínica que motiva la llegada del paciente al Servicio de Urgencias 2) los efectos tóxicos y secundarios asociados a los fármacos inmunosupresores 3) el estado del sistema inmune de estos pacientes que suele estar alterado, lo que condiciona la posibilidad de desarrollar infecciones graves o enfermedades neoplásicas y 4) la complejidad de la enfermedad de base que motivó el trasplante.

En la serie reciente publicada en el escenario del departamento de Urgencias por Unterman, la mayor parte de las visitas al Servicio de Urgencias de los pacientes TOS estuvieron motivadas por sintomatología del tracto gastrointestinal y por episodios de fiebre de origen infeccioso. El ingreso hospitalario de los pacientes se produjo en casi un 70% de los casos, lo que revela una actitud prudente de los médicos de cara a patologías que potencialmente pueden ser determinantes tanto en la supervivencia del paciente como en la funcionalidad del injerto [134].

Los fármacos inmunosupresores se asocian a efectos indeseables muy frecuentes como la nefrotoxicidad [135, 136], alteraciones neurológicas [137, 138] o alteraciones analíticas [139] cuyo manejo terapéutico implica la hospitalización de

los pacientes para intentar revertir estas situaciones o descartar otras causas de disfunción orgánica. Por otro lado, estos fármacos interfieren en el estado inmunitario del TOS, y el riesgo de infección por patógenos oportunistas aumenta significativamente; la clínica en estos casos puede ser grave, o bien presentarse de forma atípica, lo que finalmente lleva al paciente a consultar las Urgencias de centro de referencia.

En ocasiones, la enfermedad de base que motiva el trasplante no desaparece, sino que recurre como en el caso de la hepatitis C (VHC); la comorbilidad de los pacientes se agrava igualmente con fármacos como los corticoides que inducen alteraciones en la cicatrización de la herida quirúrgica, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial (HTA) ó fallos en el sistema músculo esquelético.



Figura 10. Consideraciones diagnósticas en la atención del paciente con TOS en Urgencias

Otra situación a considerar es la patología tumoral de los TOS, que tiene lugar en periodos superiores al año tras el trasplante; los síntomas y signos inespecíficos como son la fiebre, la debilidad generalizada o las alteraciones en parámetros analíticos implican la consulta inicial con los médicos de atención primaria y posteriormente a realizar un estudio más amplio y detallado en el ámbito hospitalario.

4.2. El paciente TOS en las Unidades de Cuidados Críticos

La atención en Unidades de Cuidados Críticos (UCI) del paciente TOS puede tener lugar en cualquier momento del proceso de donación- trasplante. En los casos en los que la prioridad de trasplante es máxima (alerta 0), la espera del injerto ha de realizarse en estos departamentos, a veces durante periodos largos de tiempo si el mantenimiento de sus funciones vitales lo requiere. En el caso del trasplante cardiaco con los dispositivos de asistencia ventricular [140-142] o en los estados graves de encefalopatía en el potencial trasplantado hepático [143, 144], la espera de la llegada de un órgano sano requiere una vigilancia clínica minuciosa, así como un manejo terapéutico especializado por parte de enfermería y diversos especialistas del equipo de trasplante.

Durante su estancia en cuidados críticos, sobre todo en el periodo más precoz, el paciente TOS puede presentar complicaciones tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa. Desde el punto de vista **no infeccioso** las complicaciones derivadas del proceso quirúrgico tienen lugar en las primeras horas; las más graves y urgentes son de naturaleza vascular (sangrados y hemorragias masivas, trombosis venosas/arteriales, fallos anastomosis vascular, etc.) y requieren la actuación inmediata del **trasplantólogo/cirujano** responsable del paciente; otras incidencias que pueden tener lugar y que se detectan más posteriormente como alteraciones en la vía biliar, urinaria o bronquial en cada tipo de trasplante, suponen un factor añadido al riesgo de adquirir infecciones graves.

Por otro lado, durante este periodo, el principal reto del **especialista en Cuidados Críticos** es mantener en límites adecuados parámetros como la función cardíaca, renal o pulmonar, ya que serán determinantes en condicionar el pronóstico precoz del paciente recién trasplantado e incluso en su aceptación en la lista. Saner y *col.* publicaron su experiencia médica a través de una serie de medidas terapéuticas durante el postoperatorio precoz de pacientes trasplantados hepáticos; el objeto final fue mantener una perfusión y oxigenación adecuadas del injerto, así como una correcta función renal [145]. Publicaciones anteriores ya demostraron que el requerimiento de diálisis en el periodo preoperatorio inmediato de estos pacientes se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad tanto al mes de la cirugía como posteriormente, por tanto el entrenamiento y la terapia intensiva individualizada a los pacientes es fundamental en este escenario clínico [146].

Otro de los principales condicionantes de la evolución del paciente recién operado es la necesidad de ventilación mecánica y su duración [147]. En el contexto de la vigilancia en Cuidados Intensivos, el fallo respiratorio agudo, el edema pulmonar y la neumonía son algunos de los diagnósticos que potencialmente pueden, bien prolongar el ingreso de los pacientes, o bien el motivar su reingreso [148].

El tipo de ventilación requerida por el paciente recién operado influye de forma significativa en el riesgo de complicaciones e infecciones asociadas a la ventilación mecánica. Un estudio italiano realizado en el postoperatorio de pacientes TOS con diagnóstico de insuficiencia respiratoria demostró que la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se asocia a una reducción significativa de la necesidad de intubación orotraqueal, días de hospitalización en UCI, complicaciones graves (edema pulmonar, taponamiento mucoso, etc.) y la mortalidad en UCI [149].

La nutrición de los pacientes críticos también supone importantes retos desde el punto de vista médico [150]; requiere una estrecha vigilancia y monitorización y

además de añadir riesgo para adquirir de infecciones graves, como las IFI por *Candida sp* en los casos de nutrición parenteral [151, 152].

Respecto a los **eventos de naturaleza infecciosa**, la experiencia internacional en el manejo clínico inicial del paciente trasplantado en Unidades de Cuidados Críticos, demuestra que la infección es la principal causa de morbilidad tanto de la población general como del paciente TOS en este contexto clínico. [148, 150, 153-155]. En el paciente trasplantado se añade la especial situación inmunológica inicial que puede agravar la evolución de la patología infecciosa: los síndromes clínicos más frecuentes en este contexto como la neumonía, la infección asociada a catéter y otros dispositivos intravasculares, las infecciones urinarias o las infecciones de la herida y lecho quirúrgicos, si se producen durante el periodo postquirúrgico más precoz, pueden terminar en situaciones de sepsis severa, shock séptico o muerte del paciente [95].

4.3 Manejo ambulatorio del paciente con TOS: Calidad de vida (QoL)

La calidad de vida (Quality of Life-QoL) es un concepto que engloba diferentes ámbitos: físico, psicológico, emocional y socio –económico; este concepto implica que la salud del paciente es algo más que la ausencia de enfermedad. [156] A la dificultad en su definición, se añade la dificultad en su cuantificación [157, 158]; este aspecto se ha tratado de solucionar a lo largo de los años a través de diferentes herramientas diagnósticas como los cuestionarios de salud percibida o la evaluación a través de la escala del estado funcional de Karfnosky (Karfnosky Performance Status) [159, 160].

Ya desde los años 50 hasta nuestros días, la mayor parte de publicaciones trata de validar diferentes scores que sean capaces de cuantificar el grado de “buena salud” de los pacientes. Con el objeto de obtener el máximo rendimiento clínico, la mayoría de estudios intenta comparar los diferentes cuestionarios disponibles como herramientas, tanto en el periodo previo a la cirugía como posterior, para obtener una medida lo más objetiva posible del grado de mejoría en la salud global de los pacientes [161-163].

Una de las herramientas más comúnmente utilizadas en estudios descriptivos y de evaluación, es el cuestionario de salud percibida por el paciente SF -36 (Short Form -36) que detecta tanto estados positivos como negativos. Se desarrolló a partir de una batería de cuestionarios utilizados en el registro oficial del Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study). Otras escalas que se utilizan son el índice de Karnofsky [159] que evalúan la capacidad funcional de los pacientes relacionada con la posibilidad de realizar las actividades cotidianas de la vida diaria (ABVD) y la escala PAIS (Psicosocial Adjustment to Illness Scale) para medir el grado de adaptación psicosocial a la enfermedad [164].

Aunque el cuestionario SF 36 no está diseñado para proporcionar un índice global, se han propuesto puntuaciones que combinan los resultados de las respuestas referentes a la salud física y mental. El contenido de las preguntas (ítems) se centra en el estado funcional y el bienestar emocional [165].

“Short form” es un instrumento que se diseñó como indicador genérico de nivel de salud para usarse en evaluaciones poblacionales y de políticas de salud. Se puede usar en conjunto con instrumentos específicos para medir resultados en la práctica clínica o de investigación. Consta de 36 temas, que exploran 8 dimensiones del estado de salud: función física; función social; limitaciones físicas; limitaciones emocionales; salud mental; vitalidad; dolor y percepción de la salud general. Existe un elemento no incluido en estas ocho categorías, que explora los cambios experimentados en el estado de salud en el último año. **Tabla 2.**

Tabla 2. Definición de las dimensiones y calificación de los temas del SF-36

Dimensión	Significado
Función física	Grado en el que la falta de salud limita las actividades básicas de la vida diaria como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, transportar cargas, realizar esfuerzos moderados e intensos.
Esfera Física	Grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo o en las actividades diarias, produciendo un rendimiento menor del deseado o limitando el tipo de actividades que se puede realizar.
Función corporal	Medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en su trabajo habitual y en las actividades del hogar.
Salud general	Valoración personal del estado de salud que incluye la situación actual, perspectivas futuras y la resistencia a enfermar.
Vitalidad	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al del cansancio y el desánimo.
Función social	Grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual.
Rol emocional	Grado en el que los problemas emocionales afectan al trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y del esmero en el trabajo.
Salud mental	Valoración de la salud mental general, considerando ansiedad, depresión, autocontrol y bienestar general.

En el proceso de donación- trasplante, la calidad de vida del paciente incluido en la lista de espera está condicionada por las complicaciones asociadas a la enfermedad de base y su tratamiento desde el punto de vista clínico y el tiempo de espera del nuevo órgano en las dimensiones psicosocial y emocional.

En ese momento, se inicia un detallado estudio de la patología de base del futuro receptor, y una amplia batería de estudios inmunológicos, microbiológicos, hemodinámicas y psiquiátricos para garantizar el correcto funcionamiento del injerto y la adherencia del paciente al tratamiento inmunosupresor; [166] asimismo los resultados del estudio microbiológico previo a la cirugía de trasplante pueden condicionar ciertas situaciones de estrés o bien provocar conflictos personales desde el punto de vista social (pe infecciones de transmisión sexual: VIH, VHC, sífilis, etc.) [167, 168].

Desde el punto de vista infeccioso se proponen diversos estudios microbiológicos pre -trasplante, para optimizar el tratamiento profiláctico de los receptores además de las vacunaciones necesarias.

Una vez el paciente se ha trasplantado, los principales objetivos son garantizar la supervivencia del individuo y del injerto para lograr un balance global favorable en las escalas psicosocial y emocional del paciente. Se han publicado estudios en sub-poblaciones como la población pediátrica o geriátrica, donde el papel psicosocial de la familia es determinante en la adaptación a la nueva situación de los pacientes tras el trasplante [169-171].

Por tipo de trasplante, en el caso del trasplante renal, la mejoría en la calidad de vida global de los pacientes está definida por la ausencia de las sesiones de diálisis previas a la cirugía que tanto condiciona a los pacientes o la clara mejora en la movilidad y energía física que recuperan los pacientes con trasplante de pulmón [156]. Por el contrario uno de los aspectos que empeora el grado de salud percibida, es la recurrencia de la enfermedad de base, como ocurre en los casos de hepatitis C en el paciente trasplantado hepático o los episodios de rechazo [172].

Consideramos que la infección es uno de los condicionantes principales en la calidad de vida de los pacientes TOS debido a la cronología de las entidades infecciosas asociadas a los estados de inmunosupresión de los pacientes, la patogenicidad de los microorganismos responsables o las potenciales interacciones de los antimicrobianos con los fármacos inmunosupresores [173-175]; todo ello potencialmente puede afectar negativamente a la calidad de vida diaria del TOS. Algunas infecciones como las causadas por el CMV pueden afectar la viabilidad del injerto, causar cuadros infecciosos graves de enfermedad pulmonar o intestinal [176-178] y además ser factor de riesgo en el desarrollo de otras infecciones causadas por patógenos oportunistas [179].

El seguimiento clínico del paciente trasplantado implica una serie de recomendaciones en diferentes aspectos de la vida cotidiana, como el grado de actividad física, la dieta o la higiene. Durante las visitas ambulatorias y controles médicos, es crucial el aspecto educacional de los pacientes con el objeto de enseñarles hábitos de vida saludables y reconocimiento de síntomas de alerta que requieran asistencia sanitaria [180].

5. Carencias en la literatura y justificación del trabajo

En relación a los aspectos del paciente trasplantado de órgano sólido que se han expuesto previamente, consideramos que en la literatura científica, las publicaciones más recientes no tienen en consideración los siguientes aspectos:

1. Los trabajos publicados en los últimos treinta años, no consideran la carga de trabajo que supone la hospitalización del paciente TOS con fiebre en su vertiente diagnóstica. Las series más amplias corresponden a un tipo específico de trasplante [35, 37], o bien están focalizados en un contexto clínico concreto como es el caso de los TOS ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos [36] o en los servicios de Urgencias hospitalarios [134]. Por otro parte, aunque las complicaciones médico-quirúrgicas que producen fiebre, como las infecciones nosocomiales o el rechazo [181], las complicaciones infecciosas tras los primeros 6-12 meses también son muy prevalentes, y puede incluir agentes infecciosos poco frecuentes o emergentes.
Por todo ello consideramos necesaria la evaluación de la carga de trabajo que supone actualmente el paciente trasplantado con fiebre durante cualquier ingreso hospitalario, con el objeto de caracterizar la etiología de la fiebre, el manejo terapéutico y su evolución.
2. Los trabajos realizados durante la hospitalización en UCI del paciente con TOS son escasas. La mayoría de los trabajos tienen un diseño retrospectivo, se han realizado en un único centro hospitalario o centran la evaluación en un tipo de trasplante específico [73, 182-184] por lo que sus conclusiones están sesgadas desde el punto de vista del especialista en Cuidados Críticos. En esta situación clínica consideramos oportuno realizar un estudio de carácter multicéntrico y multidisciplinar a nivel nacional. Permitirá obtener una estimación global del manejo de la población TOS en Unidades de

Críticos, en términos de complicaciones médico-quirúrgicas y estancia hospitalaria. Con estos datos se podría conseguir la optimización en el uso de herramientas diagnósticas disponibles así como de la terapia antimicrobiana y de soporte lo más precozmente posible.

3. Respecto al seguimiento ambulatorio de los pacientes con TOS, la evaluación periódica de la calidad de vida supone un reto para el equipo médico responsable de estos pacientes. Los “scores” disponibles para cuantificar el estado de salud de los pacientes, no incluyen los episodios infecciosos como condicionantes de bienestar en la vida diaria de la población a la que nos referimos [157, 169, 172].

La medicación inmunosupresora del paciente trasplantado puede interferir con los antimicrobianos disponibles [175, 185] además de condicionar la aparición de episodios infecciosos potencialmente graves como las infecciones fúngicas o por *Citomegalovirus* [24, 58, 186]. Consideramos necesario realizar una evaluación global de los pacientes TOS y en lista de espera, teniendo en cuenta los aspectos microbiológicos e infectológicos mencionados. Esto haría posible la creación de una serie de recomendaciones en cuanto a profilaxis, aproximación diagnóstica y manejo terapéutico de los síndromes infecciosos más frecuentes.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

- 1. Evaluar la carga de trabajo que suponen los episodios de fiebre de los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, la etiología y el manejo terapéutico de los episodios.**
- 2. Conocer la carga asistencial de la población TOS en Unidades de Cuidados Críticos de España, así como los principales motivos de ingreso, tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa.**
- 3. Evaluar la calidad de vida y la eficacia de las recomendaciones clínicas desde el punto de vista de la infección, en el proceso de donación- trasplante desde la inclusión en lista de espera hasta la intervención quirúrgica.**
- 4. Objetivos secundarios:**
 - Establecer factores asociados con la presentación de la fiebre y la evolución de los pacientes.
 - Conocer las diferentes formas de colaboración que los especialistas de Microbiología/Enfermedades Infecciosas prestan en el tratamiento de estos los TOS en las UCIs.
 - Conocer los protocolos de manejo terapéutico de los síndromes infecciosos más frecuentes.
 - Evaluar la eficacia de las recomendaciones actuales de los esquemas de profilaxis antimicrobiana y de vacunación.

- Establecer una batería de determinaciones y evaluaciones microbiológicas para mejorar el pronóstico y calidad de vida (*QoL*) de los pacientes TOS.

A partir de este punto la tesis se estructura en tres apartados que responden a los objetivos anteriormente planteados.

III. FIEBRE EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO: ESTUDIO FEVERSOT

III. FIEBRE EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO: ESTUDIO FEVERSOT

Durante el estudio de la etiología de la fiebre en el paciente TOS deben considerarse varios factores, uno de los más determinantes es el estado de inmunosupresión de los pacientes, así como los esquemas de medicación concomitante y la profilaxis antimicrobiana, ya que muchos de ellos pueden enmascarar las respuestas inflamatoria y pirógena. Asimismo, es necesaria una mejora en la optimización de las técnicas diagnósticas disponibles para obtener una etiología lo más precozmente posible.

Para ello, nuestro objetivo principal es evaluar la carga de trabajo que suponen los episodios de fiebre de los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y conocer la etiología, diagnóstico y manejo terapéutico de los episodios.

1. MATERIAL Y METODOS

1.1 Lugar de estudio



El estudio se llevó a cabo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). En el año de realización del estudio, la institución atendía una población de 715.000 habitantes con 1550 camas; se registraron 63.370 ingresos correspondientes a 415.934 estancias hospitalarias [187].

1.2. Diseño del estudio

Se realizó un seguimiento clínico prospectivo durante 6 meses de una cohorte de pacientes con TOS que precisaron ingreso hospitalario (desde Enero a Junio del año 2011). El objeto del estudio fue analizar los episodios de fiebre que requirieron ingreso hospitalario en los Servicios de Cardiología, Nefrología y Medicina Digestiva del HGUGM. Además, se analizaron separadamente los episodios de fiebre tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa, para conocer cuál fue el manejo terapéutico de cada episodio y la evolución final de los pacientes tras un seguimiento clínico de 12 meses.

Los resultados se compararon con los obtenidos en las series históricas de fiebre en TOS más recientes.

1.3 Selección de la población

1.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con TOS ingresados en el HGUGM.
- Pacientes TOS con uno o más episodios de fiebre. Estos episodios se consideraron separada e individualmente, al igual que en estudios previos publicados en la literatura [35-37, 134, 181].

El programa de trasplantes de órgano sólido de nuestro centro llevó a cabo el seguimiento clínico de 199 pacientes trasplantados cardíacos, 488 trasplantados hepáticos y 511 trasplantados renales hasta el momento de realización del estudio.

Tabla 1. Ingresos hospitalarios y tipos de trasplantes realizados durante el periodo de estudio

Núm. ingresos HGUGM (2011)	Trasplantes de órgano sólido realizados	Trasplante cardíaco	Trasplante hepático	Trasplante renal
		21	45	37
63.370	102	En seguimiento 199	En seguimiento 488	En seguimiento 511

1.3.2 Variables clínicas y microbiológicas

1.3.2.1 Variables clínicas

- Características demográficas: edad y sexo
- Tipo de trasplante: cardíaco, hepático o renal.
- Características del trasplante: electivo o urgente
- Clasificación Mc Cabe y Jackson [188].
- Índice de comorbilidad de Charlson [189].
- Enfermedad de base previa relacionada con trasplante cardíaco: cardiopatía dilatada, cardiopatía isquémica, miocarditis fulminante, miocarditis aguda.
- Clasificación funcional previa al trasplante cardíaco según la New York Heart Association (NYHA) [190].
- Enfermedad de base previa relacionada con trasplante hepático: hepatitis infecciosa, hepatopatía alcohólica, hepatitis autoinmune, hepatopatía tóxica, enfermedades de depósito.
- MELD score previo al trasplante hepático [191].
- Escala Child- Pugh previo al trasplante hepático [192].
- Enfermedad de base previa relacionada con trasplante renal: nefropatía diabética, glomerulonefritis, nefritis intersticial crónica, nefroangioesclerosis, hipertensión (HTA) grave, nefropatía autoinmune, nefropatía crónica no filiada.
- Complicaciones clínicas previas al ingreso hospitalario (≤ 3 meses): episodio de rechazo agudo, insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina (< 50 ml/min), procedimientos invasivos y episodios infecciosos.
- Esquema de tratamiento inmunosupresor: daclizumab, basiliximab, corticoides, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetilo, tacrolimus o everolimus.

- Esquema de profilaxis antimicrobiana: Cotrimoxazol, valganciclovir u otro antimicrobiano.
- Características clínicas relacionadas con el ingreso hospitalario: fecha de ingreso al hospital, servicio de ingreso, motivo del ingreso, datos analíticos más importantes al ingreso (leucocitosis, linfocitosis, cifra de plaquetas, función renal, función hepática, cifra de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, procalcitonina), necesidad de procedimientos invasivos en el mes previo al ingreso, estudios diagnósticos/terapéuticos realizados (analíticos y de imagen) y diagnóstico final. Se estudiaron las variables relacionadas con la evolución final: alta hospitalaria y mortalidad a los tres, seis y doce meses respectivamente.
- Características clínicas del ingreso hospitalario por fiebre: duración de la fiebre, el tiempo hasta obtener el diagnóstico definitivo, el lugar de adquisición del episodio febril, la presencia de sepsis y su gravedad (sepsis grave, shock séptico o fallo multiorgánico) y la principal focalidad clínica.
- Variables en relación con el manejo terapéutico: duración de tratamiento antibiótico y adecuación a la sensibilidad del microorganismo aislado en caso de positividad del cultivo.

1.3.2.2 Variables microbiológicas

- Determinación de anticuerpos IgGs en suero en el “*screening*” previo al trasplante frente a los siguientes microorganismos: Cytomegalovirus (CMV), Virus de Epstein Barr (VEB), virus Herpes Simplex (VHS), virus Herpes 6 (VH6), virus Herpes 8 (VH8), virus Varicela Zoster (VVZ), y Toxoplasma.
- Determinación de antígenos anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- Cuantificación de anticuerpos frente antígenos treponémicos a través de técnica de CLIA [193].
- Marcadores de hepatitis: determinación de anticuerpos totales (IgG e IgM) frente a virus de la hepatitis B (VHB) y de Ig G frente a virus de la hepatitis C (VHC).
- Estudios microbiológicos realizados para el estudio de fiebre: hemocultivos, estudios de catéter, urocultivos, cultivos de líquidos ordinariamente estériles, cultivo de biopsias de tejido, técnicas de diagnóstico molecular, etc.
- Identificación de los microorganismos aislados en muestras clínicas causantes de los episodios de de fiebre.

Las variables clínicas y microbiológicas mencionadas se recogieron a través de un protocolo clínico establecido de recogida de datos (ver Anexo 1).

1.3.3 Definición de las variables

- Fiebre: determinación de temperatura axilar de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ al menos en dos ocasiones durante las primeras 24 h. La fiebre se clasificó como
 - a) **Fiebre infecciosa** (probada o probable) si se demostró una causa infecciosa (buena respuesta clínica tras antibioterapia a pesar de negatividad de los cultivos);
 - b) **Fiebre post procedimiento** si se objetiva la elevación transitoria de la temperatura tras realizar cualquier procedimiento diagnóstico/terapéutico invasivo sin haber podido evidenciarse infección;
 - c) **Fiebre por rechazo del injerto** si se pudo descartar la etiología infecciosa y se confirmó el rechazo agudo del injerto tras realizar estudio anatomopatológico a través de biopsia;
 - d) **Fiebre de origen desconocido**, se definió como la presencia de fiebre con o sin signos locales, cuya causa no se obtuvo tras al menos 72 horas de un adecuado y minucioso estudio diagnóstico (pruebas de imagen y resultados microbiológicos negativos) durante el ingreso hospitalario del

paciente o bien durante dos o más visitas del paciente al centro médico [194-196].

- Paciente inmunodeprimido por terapia con glucocorticoides: Se consideró en el caso de que los pacientes hubieran recibido ≥ 10 mg de prednisona diaria durante al menos dos semanas o ≥ 30 mg de prednisona durante al menos siete días.
- Esquema de profilaxis peri operatoria: en el HGUGM **la profilaxis perioperatoria** consiste en la administración de Cefazolina intravenosa (I.V) a dosis de 2-3 gramos cada 8 horas en el caso del trasplante cardiaco y renal. En los pacientes con trasplante hepático se administra teicoplanina 400 mg/12 horas (I.V) y piperacilina tazobactam 4gramos/6-8 horas (I.V). Cotrimoxazol es el fármaco de elección en la **profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*** a dosis de 800/160 via oral dos o tres veces por semana durante el primer año post trasplante. La **profilaxis antituberculosis** se administra si existe indicación médica tras los resultados de la intradermoreacción del derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) junto con la cuantificación de interferón producido por linfocitos T (Quantiferon[®])[197, 198]. En relación al **CMV**, en los receptores de alto riesgo (seronegatividad IgG frente a CMV y donante seropositivo) la pauta de profilaxis consiste en la administración de ganciclovir I.V a dosis de 5 mg/KG/12 horas) durante las dos primeras semanas post-trasplante junto con gammaglobulina hiperinmune específica para CMV en algunos casos; la pauta se completa con tres meses de valganciclovir oral. La monitorización de la infección por CMV se realiza semanalmente durante los primeros 60 días a través de la determinación de carga viral de CMV (PCR) y de antígeno viral pp65 (antigenemia). **La profilaxis frente a la Aspergilosis Invasiva (AI)** en pacientes receptores de trasplante hepático o cardiaco, consiste en la administración de micafungina a dosis de 100 mg/24 horas (I.V) , caspofungina con dosis de carga inicial de 70 mg/24 horas

(I.V) seguida de dosis de mantenimiento de 50 mg con el mismo intervalo de dosis o anidulafungina.

- Esquema de fármacos inmunosupresores: La **terapia de inducción** en nuestra institución consiste en la administración de Daclizumab a dosis de 1 mg/Kg hasta un máximo de 100 mg en las primeras 12 horas tras el trasplante y en el día + 14 en el caso de receptores cardíacos, mientras que en receptores hepáticos o renales se administra Basiliximab a dosis de 20 mg en las primeras 2 horas tras la cirugía y posteriormente la misma dosis en el día +4. En la **pauta de mantenimiento** habitualmente se incluyen dosis decrecientes de prednisona junto con micofenolato mofetilo (MMF) y tacrolimus (FK); se realiza monitorización de los niveles plasmáticos de éste último fármaco el primer año del trasplante.
- Manejo de los episodios de rechazo del injerto: De acuerdo con las guías clínicas, tras la confirmación del rechazo mediante biopsia del injerto, los episodios de rechazo agudo se tratan con prednisolona a dosis altas (entre 250 y 1000 mg /24 horas) vía intravenosa (I.V) durante tres o cuatro días [199]. En los casos de rechazo corticorresistente y con importante disfunción del injerto, se utiliza globulina antitimocítica (ATG) a dosis de 10-15 mg/Kg/24 horas [200] y/o plamaféresis en casos de rechazo humoral .
- Síndromes infecciosos y origen: fueron clasificados de acuerdo a los criterios internacionales de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) [201-209].
- Infección y enfermedad por CMV: se definió según las definiciones de las guías internacionales actuales [210, 211].
- Adecuación del tratamiento antibiótico: se definió como la terapia recibida por el paciente de acuerdo al patrón de sensibilidad antimicrobiana (antibiograma) realizada en el laboratorio de Microbiología de nuestro centro de acuerdo al método internacional estandarizado para optimización del uso de antibióticos [212, 213].

- Mortalidad global: Muerte ocurrida durante el ingreso hospitalario de los pacientes incluidos en el estudio.
- Mortalidad relacionada con la infección: Muerte ocurrida durante el episodio infeccioso o durante el tiempo de tratamiento antibiótico sin poder atribuir la muerte a otra causa.

1.4 Análisis estadístico

Para el análisis univariado se utilizaron los test o pruebas de Chi-cuadrado (χ^2), t-Student y U Mann-Whitney. Las variables continuas que no mostraron distribución normal se analizaron mediante el test U de Mann-Whitney mientras que en el caso de las variables con distribución normal se utilizó la prueba t-Student. Las variables categóricas se analizaron a través de la prueba Chi-cuadrado (χ^2). Un valor de $P < 0,05$ fue considerado significativo. Todos los procedimientos estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS (SPSS WIN 11 Package, versión 18.0, Chicago).

1.5 Aspectos éticos

El estudio fue aprobado y aceptado por el Comité Ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El trabajo de investigación se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales aceptadas en materia de investigación clínica y respetando todos los aspectos establecidos en la legislación vigente que se citan a continuación:

Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina. (Aprobado por el Consejo de Ministros el 19 de noviembre de 1996, firmado el día 4 de abril de 1997, publicado en el BOE de 20-X-99 y corregido según BOE de 11-XI-99).

Ley orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de Datos de Carácter Personal. Real Decreto 1720/2007 de 21 de Diciembre.

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

2. RESULTADOS

2.1 Aspectos generales de la población de estudio:

Durante el periodo de estudio de 6 meses (Enero 2011-Junio 2011), se registraron 250 ingresos correspondientes a 173 pacientes con TOS. **Figura 1.** Los ingresos fueron clasificados de la siguiente forma: ingresos con fiebre (FE-80; 32%) e ingresos sin fiebre que fueron 170 (NFE-68%). Para evaluar y desarrollar los objetivos del estudio cada ingreso hospitalario fue considerado de forma independiente. La fiebre fue el principal motivo de ingreso en 61/80 ingresos (72% de los episodios con fiebre) y en los 19 episodios restantes, los pacientes desarrollaron fiebre durante el ingreso hospitalario.

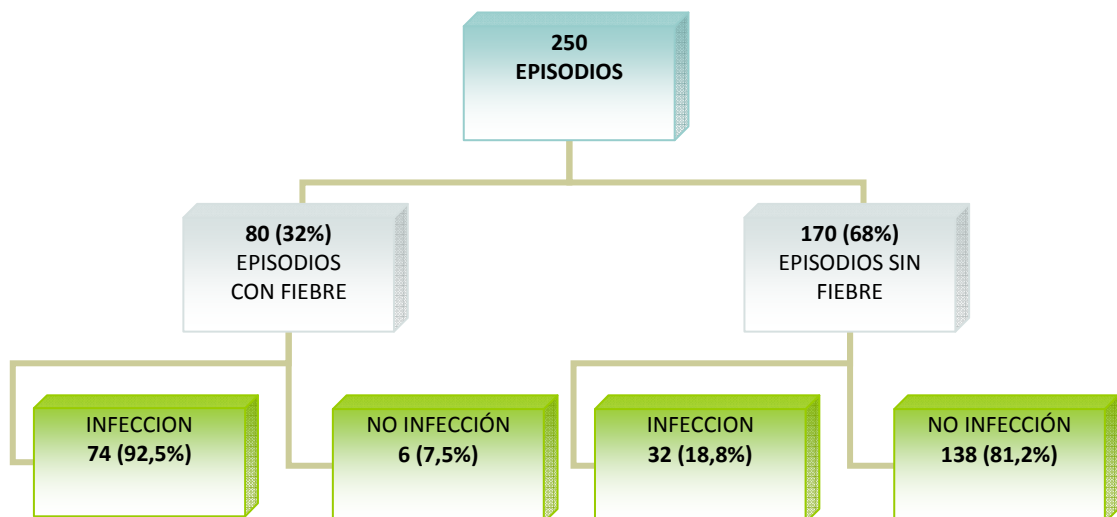


Figura 1. Distribución de los 250 ingresos hospitalarios en pacientes TOS de acuerdo a la presencia de fiebre y la etiología

La etiología de los episodios con fiebre se clasificaron como:

- 1) Fiebre de causa infecciosa: 74 episodios (92,5%)
- 2) Fiebre secundaria a procesos inmunológicos: 2 episodios (2,5%).
- 3) Fiebre de origen desconocido (FOD): 2 episodios (2,5%).
- 4) Fiebre por otras causas: 2 episodios (2,5%) que correspondieron a un episodio post quirúrgico y un episodio de microangiopatía neurológica.

Se realizó un **análisis comparativo de los episodios con fiebre frente a los no febriles**, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas respecto a las variables edad, sexo, enfermedad subyacente, esquema de tratamiento inmunosupresor o momento del ingreso tras el trasplante. **Tabla 2.**

La mayoría de los ingresos con fiebre (78,8%) tuvieron lugar pasados los primeros 180 días (>6 meses) post-trasplante, siendo la mayoría de episodios de causa infecciosa; aun así también se registraron episodios de fiebre tanto en el periodo precoz como en el primer trimestre tras la cirugía de trasplante. **Figura 2**

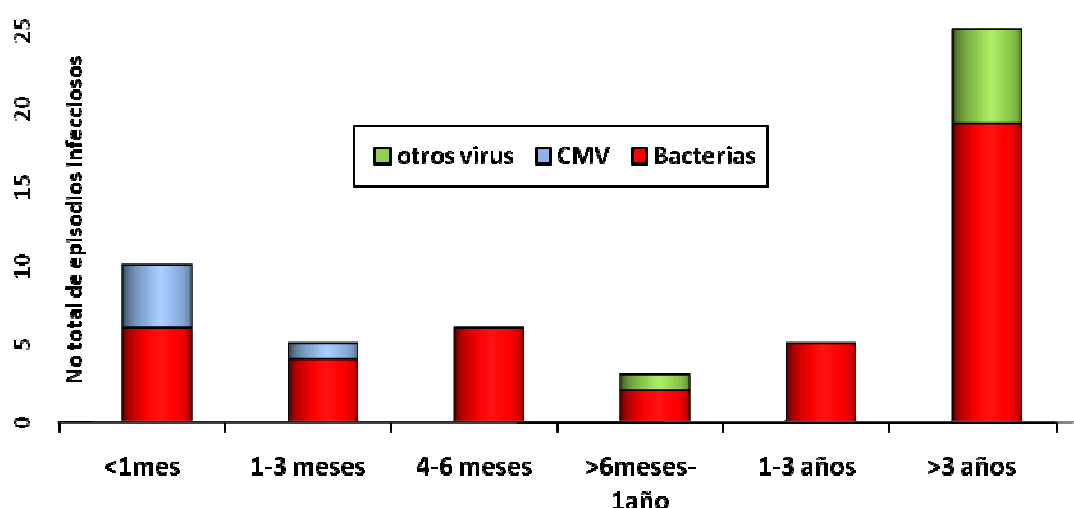


Figura 2 Tiempo desde el trasplante al inicio del episodio infeccioso

Respecto al motivo de ingreso hospitalario, ambos grupos presentaron diferencias significativas. En el grupo de ingresos FE, el antecedente clínico de haber tenido una infección bacteriana en el trimestre previo a la hospitalización, fue más frecuente de manera estadísticamente significativa (42,5% vs. 4,7%; $p < 0,001$).

En este grupo se registraron 6 episodios con fiebre considerados finalmente como no infecciosos: 1 episodio de rechazo, la mencionada previamente como microangiopatía neurológica difusa, 1 episodio de fiebre postquirúrgica y 3 episodios de FOD, que se analizarán en profundidad más adelante.

Los pacientes con trasplante clasificados como NFE, ingresaron principalmente por los siguientes motivos: procedimiento diagnóstico (visita programada) en el 35,9% de los casos, cirugía distinta al trasplante, disfunción del injerto (12,4%) y estudio de sintomatología tanto gastrointestinal como cardiovascular, en el 7,6% y 6,5% de los episodios respectivamente.

La evolución de los pacientes en ambos grupos fue similar respecto al requerimiento de ingreso en UCI, la gravedad máxima en los episodios de sepsis y las cifras de mortalidad global. **Tabla 3.**

Como era de esperar, los pacientes con fiebre requirieron el uso de más recursos y herramientas diagnósticas en la búsqueda de la etiología del cuadro clínico.

Se registró un aumento en la prescripción de antibióticos (DDD 973/1000 ingreso vs. 416/1000 ingreso; $p < 0,001$) y una mayor duración de la estancia hospitalaria (mediana- 17 días vs. 9 días en los NFE; $p < 0,001$).

Tabla 2. Análisis Comparativo de los episodios con y sin fiebre.

	Total	Episodios con fiebre	Episodios sin fiebre	p
	250 (%)	80 (%)	170 (%)	
Edad (mediana RIQ)	57 (14-80)	58 (18-77)	57 (14-80)	0,4
Sexo				
Varones (n, %)	180 (72,0)	59 (73,8)	121 (71,2)	0,7
Mujeres	70 (28,0)	21 (26,2)	49 (28,8)	0,6
Tipo de trasplante (n, %)				
Cardíaco	29 (11,6)	2 (2,5)	27 (15,9)	0,001
Hepático	127 (50,8)	40 (50,0)	87 (51,2)	0,9
Renal	94 (37,6)	38 (47,5)	56 (32,9)	0,03
Periodo post trasplante				
<1 mes	19 (7,6)	4 (5,0)	15 (8,8)	0,4
1-3 meses	17 (6,8)	5 (6,3)	12 (7,1)	1
4-6 meses	22 (8,8)	8 (10,0)	14 (8,2)	0,6
>6 meses	192 (76,8)	63 (78,8)	129 (75,9)	0,7
Meses posTx (mediana, RIQ)	34,5 (0-386)	31 (0-374)	35 (1-386)	0,7
Índice de Mc Cabe				
Rápidamente fatal	22 (8,8)	7 (8,8)	15 (8,8)	1
Últimamente fatal	108 (43,2)	28 (35,0)	80 (47,1)	0,08
No-fatal	120 (48)	45 (56,3)	75 (44,1)	0,08
Comorbilidad de Charlson (mediana, RIQ)	2 (0-8)	2 (0-6)	2 (0-8)	0,9
Terapia inmunosupresora				
Corticoides	158 (63,2)	51 (63,8)	107 (62,9)	1
Ciclosporina	37 (14,8)	9 (11,3)	28 (16,5)	0,3
Micofenolato mofetil	133 (53,2)	40 (50,0)	93 (54,7)	0,5
Tacrolimus	157 (62,8)	50 (62,5)	107 (62,9)	1
Everolimus	38 (15,2)	12 (15,0)	26 (15,3)	1
Azatioprina	9 (3,6)	4 (5,0)	5 (2,9)	0,4
Complicaciones previas				
Rechazo agudo (≤ 3 meses)	4 (1,6)	1 (1,3)	3 (3,8)	1
Insuficiencia renal ¹	111 (44,4)	36 (45,0)	75 (41,8)	0,7
Procedimientos invasivos	41 (16,4)	16 (20,0)	25 (14,6)	0,3
Infecciones bacterianas (≤ 3 meses)	42 (16,8)	34 (42,5)	8 (4,7)	<0,001
Infección por CMV (≤ 3 meses)	5 (2,0)	2 (2,5)	3 (1,8)	0,6
CMV mismatch (D+/R-)	11 (4,4)	3 (3,8)	8 (4,7)	1
Infección viral (no CMV)	6 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,4)	1
Principal motivo de ingreso				
Fiebre	61 (24,4)	61 (76,0)	0 (0,0)	<0,001
Procedimiento diagnóstico	70 (28,0)	9 (11,0)	61 (35,9)	<0,001
Disfunción del injerto	23 (9,2)	2 (2,5)	21 (12,4)	0,01
Cirugía diferente del trasplante	23 (9,2)	2 (2,5)	21 (12,4)	0,01
Re-trasplante	1 (0,4)	-	1 (0,6)	1
Síntomas gastrointestinales	14 (5,6)	1 (1,3)	13 (7,6)	0,04
Procedimientos terapéuticos	13 (5,2)	-	13 (7,6)	0,01

Síntomas cardiovasculares	11 (4,4)	-	11(6,5)	0,02
Síntomas respiratorios	9 (3,6)	-	9 (5,3)	0,06
Trasplante	6 (2,4)	3 (3,8)	3 (1,8)	0,4
Síntomas neurológicos	3 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)	1
Shock	2 (0,8)	1 (1,3)	1 (0,6)	0,5
Síntomas de IPPB	2 (0,8)	-	2 (1,2)	1
Síntomas urológicos	2 (0,8)	-	2 (1,2)	1
Síntomas osteoarticulares	2 (0,8)	-	2 (1,2)	1
Otros ²	8 (3,2)	-	8 (2,4)	0,05
Datos analíticos				
Leucocitosis	30 (1,2)	15 (18,8)	15 (8,8)	0,03
Leucopenia	35 (14,0)	5 (6,3)	30 (17,6)	0,02
Linfopenia	103 (41,2)	43 (53,8)	60 (35,3)	0,01
Episodios infecciosos	106 (42,4)	74 (92,5)	32 (18,9)	<0,01
Síndrome				
Tracto urinario	17 (6,8)	15 (18,8)	2 (1,2)	<0,001
Intraabdominal ³	39 (15,6)	32 (40,0)	7 (4,1)	<0,001
Neumonía	23 (9,2)	11 (13,7)	12 (7,1)	0,06
Otros ⁴	27 (10,8)	16 (18,7)	11 (6,4)	0,001
Etiología				
Bacterias	42 (16,8)	34 (42,5)	8 (4,7)	<0,001
CMV	5 (2,0)	2 (2,5)	3 (1,7)	0,6
Otros virus	7 (2,8)	3 (3,7)	4 (2,3)	1
Hongos	0 (0,0)	-	-	-
Parásitos	1 (0,4)	-	1 (0,6)	1
Cultivo negativo	50 (20,0)	35 (43,7)	15 (0,8)	<0,001
Cultivo no realizado	1 (0,4)	-	1 (0,6)	1
Episodios No-infecciosos	144 (57,6)	6 (7,5)	138 (81,2)	<0,001
Procedimientos diagnósticos	55 (22,0)	-	55 (3,3)	<0,001
Cirugía diferente del trasplante	17 (6,8)	-	17 (10,0)	0,02
Enfermedad cardíaca	11 (4,4)	-	11 (6,5)	0,01
Neoplasia	10 (4,0)	-	10 (5,9)	0,03
Disfunción del injerto	9 (3,6)	-	9 (5,3)	0,06
Enfermedad vascular	9 (3,6)	-	9 (5,3)	0,06
Cirugía de trasplante	5 (2,0)	-	5 (2,9)	0,2
Rechazo	6 (2,4)	1 (1,2)	5 (2,9)	0,6
Enfermedad neurológica	5 (2,4)	1 (1,2)	4 (2,3)	1
Autoinmunidad	3 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,0)	1
Otros	11 (4,4)	-	11 (7,6)	0,2
FOD	3 (1,2)	3 (3,7)	-	1

CMV: Citomegalovirus; **D:** Donante; **FOD:** Fiebre de origen desconocido; **IPPB:** Infección de piel y partes blandas; **RIQ:** rango intercuartílico; **R:** Receptor; **Tx:** Trasplante.

¹Insuficiencia renal: Aclaramiento de Creatinina <50 ml/min;

²Otros motivos de ingreso: neutropenia, revisión médica, sintomatología inespecífica;

³Síndromes intraabdominales: colangitis, gastroenteritis aguda, hepatitis, abscesos intraabdominales;

⁴Otros síndromes infecciosos: bacteriemia (6), endocarditis (2), tromboflebitis séptica (1), IPPB (5), infecciones del lugar de la cirugía (9); viremia asintomática (3), sinusitis (1)

Tabla 3. Utilización de recursos diagnósticos hospitalarios y evolución de los pacientes con y sin fiebre.

	Episodios con fiebre 80 (%)	Episodios sin fiebre 170 (%)	p
Procedimientos microbiológicos			
Hemocultivos	72 (90,0)	3 (3,8)	<0,001
CMV PCR	53 (66,3)	3 (1,8)	<0,001
Determinaciones serológicas	17 (21,3)	1 (0,6)	<0,001
Detección de Mycobacterias	11 (13,8)	1 (0,6)	0,001
Antigenemia <i>Aspergillus</i>	6 (7,5)	1 (0,6)	<0,001
Estudios moleculares microbiológicos	8 (10,0)	-	<0,001
Urocultivos	5 (6,3)	1 (0,6)	<0,001
Otros cultivos	5 (6,3)	1 (0,6)	0,01
Otros procedimientos diagnósticos			
Estudio hormonas	1 (1,3)	-	0,005
Marcadores tumorales	1 (1,3)	1 (1,3)	0,3
Endoscopia	4 (5,0)	-	0,3
Colangiografía	16 (20,0)	2 (1,2)	<0,001
Biopsia	6 (7,5)	3 (1,8)	0,03
Fibrobroncoscopia	3 (3,8)	1 (0,6)	0,09
Ecocardiograma	21 (26,3)	1 (0,6)	<0,001
TAC	26 (36,5)	7 (4,1)	<0,001
Uso de Antimicrobianos DDD/1000 días de ingreso			
Nº total de ABS	973	416,2	<0,001
Nº total de ABS adecuados	793,3	359,5	<0,001
Nº total de ABS inadecuados	180	57	<0,001
Ingreso en UCI	7 (8,8)	13 (7,6)	0,8
Máxima gravedad de sepsis			
Sepsis	15 (18,7)	7 (4,1)	<0,001
Sepsis severa	3 (3,8)	-	0,03
Shock séptico	3 (3,8)	-	0,1
Fallo multiorgánico	-	2 (1,2)	1
Mediana de días de hospitalización (RIQ)	12 (3-70)	6 (0-84)	<0,001
Muerte	1 (1,3)	2 (1,2)	1

ABS: Antimicrobianos; **DDD:** Dosis diaria definida; **RIQ:** Rango intercuartílico; **TAC:** Tomografía axial computerizada.

2.2 Características clínicas y microbiológicas

Se obtuvieron un total de 106 episodios de naturaleza infecciosa de los cuales 74 se acompañaban de fiebre en la sintomatología inicial. El síndrome infeccioso más frecuente en nuestra población fueron las infecciones intra abdominales (32/74), junto con las infecciones del tracto urinario (15/74) más comunes en trasplantados renales; los microorganismos aislados más frecuentemente fueron bacterianos (34/74). Los casos de etiología viral por CMV sucedieron durante los seis primeros meses tras el trasplante mientras que otras etiologías virales como VVZ, VHC ó VHS fueron eventos de reactivación más tardía y ocurrieron tras el primer año del trasplante.

Por tipo de trasplante es importante destacar el aislamiento de microorganismos con alta patogenicidad como *P.aeruginosa* y virus diferentes del CMV sobre todo en trasplantados renales.

2.2.1 Episodios infecciosos sin fiebre

La infección fue el diagnóstico final en 32 episodios NFE. Los síndromes más frecuentes fueron los episodios de neumonía (11 episodios), de infección intraabdominal (7 episodios incluidos gastroenteritis, colangitis aguda y abscesos). La sintomatología inicial en estos ingresos fue tos, dolor torácico y dolor abdominal de características inespecíficas. En el primer examen analítico de estos pacientes se obtuvo de forma más frecuente tanto leucopenia como linfopenia, sobre todo en el subgrupo de pacientes con trasplante hepático. La infección sin fiebre por CMV se presentó en tres pacientes con síndrome viral (astenia, anorexia y bicitopenia en sangre periférica). Igualmente otros agentes virales como VHC y VVZ cursaron sin fiebre. La infección bacteriana se produjo en 8 (25%) episodios con las siguientes etiologías: 2 *SAMR*, 1 *Streptococcus agalactiae*, 2 *Streptococcus viridans*, 2 *Escherichia coli* con betalactamasa de espectro ampliado (BLEA), 1 *Acinetobacter baumannii*. **Figura 3.**

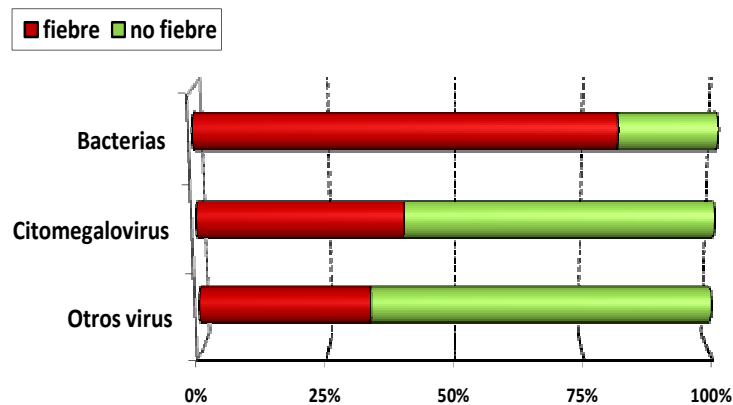


Figura 3. Frecuencia de fiebre según la etiología infecciosa

2.3 Episodios de fiebre por tipo de trasplante

Atendiendo a las particularidades **por cada tipo de trasplante** en nuestro estudio sólo se han comparado los episodios de fiebre de los trasplantes hepático y renal ya que los paciente con injerto cardiaco sólo fueron dos (2/80; 2,5).

La fiebre se presentó más frecuentemente en trasplantados hepáticos de sexo masculino; particularmente este grupo de pacientes requirió ingreso hospitalario de forma más precoz que en el caso del trasplante renal (16 meses vs. 55 meses; p 0,003).

Los síndromes infecciosos se correlacionaron con la situación anatómica por cada tipo de injerto, ITU en trasplante renal e infecciones intraabdominales (sobre todo colangitis) en el caso del trasplante hepático. Con respecto a la causa microbiológica, los episodios de ITU complicada por *Pseudomonas aeruginosa* fueron los más frecuentes en el trasplante renal (10,5% vs 0%; p 0,005). **Tabla 4.**

Tabla 4. Comparación de los episodios febriles por tipo de trasplante

Características clínicas	TH 40 (%)	TR 38 (%)	p
Edad(mediana, RIQ)	55 (18-71)	61 (29-77)	0.1
Sexo			
Varones (%)	35 (87,5)	23 (60,5)	0,009
Mujeres (%)	5 (22,5)	15 (39,5)	
Tiempo tras el Tx, meses (mediana,RIQ)	16.5 (0-208)	55 (0-374)	0,003
Diagnóstico final			
Infeccioso	38	35	0,6
Síndrome			
Tracto urinario	0 (0,0)	15 (39,4)	<0,001
Intraabdominal ¹	27 (67,5)	5 (13,1)	<0,001
Neumonía	3 (7,5)	8 (21,0)	0,06
Otros ²	8 (17,5)	7 (18,4)	1
Etiología			
Bacterias	16 (40,0)	18 (47,3)	0,6
Gram positivas	10 (25,0)	2 (5,2)	0,02
<i>Enterobacteriaceae</i>	4 (10,0)	9 (23,7)	0,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	4 (10,5)	0,05
Polimicrobiana	2 (5,0)	3 (7,9)	0,6
Virus			
CMV	1 (2,5)	1 (2,6)	1
Otros virus	0 (0,0)	3 (7,9)	0,1
Cultivo negativo	21 (52,5)	13 (34,2)	0,2
No-infeccioso			
Rechazo	1 (1,3)	0 (0,0)	1
Enfermedad neurológica	0 (0,0)	1 (2,6)	0,4
Enfermedad autoinmune (Lupus)	1 (1,3)	0 (0,0)	1
Otros diagnósticos ³	0 (0,0)	2 (5,2)	0,2
DDD de ABS recibidas (mediana, RIQ)	12 (0-140)	9,5 (2-95)	0,1
DDD ABS adecuadas (mediana, RIQ)	11 (0-140)	7,5 (0-75)	0,1
Ingreso en UCI	6 (15,0)	1 (2,6)	0,1
Máxima gravedad de sepsis			
Sepsis	7 (17,5)	9 (23,6)	0,5
Sepsis severa	2 (5,0)	1 (2,6)	1
Shock séptico	1 (2,5)	1 (2,6)	1
Fallo multiorgánico	-	-	-
Días de hospitalización (mediana, RIQ)	12 (4-57)	12,5 (3-70)	0,9
Muerte	1 (2,5)	-	1

ABS: Antimicrobianos; DDD: Dosis diaria definida; RIQ: Rango intercuartílico; Tx: trasplante

2.4 Fiebre de origen desconocido (FOD)

Se estableció el diagnóstico final de fiebre de origen desconocido en 10 episodios (12,5%). El diagnóstico final de los mismos fue: gastroenteritis por Rotavirus, fiebre asociada a Sirolimus, un episodio de sinusitis, episodios de leucemia linfática aguda, una infección del tracto respiratorio por virus influenza, una colangitiis , un absceso perirrenal, un quiste renal infectado y dos episodios con diagnóstico final desconocido.

En el análisis causal del retraso diagnóstico en el 40% de los casos el inicio del cuadro febril se acompañaba de una clínica inespecífica sin hallazgos analíticos relevantes en la analítica inicial.

Otro de los motivos que retrasaron el diagnóstico de los casos fue la duración autolimitada de la fiebre: en estas ocasiones, la estabilidad clínica del paciente y la respuesta favorable al tratamiento antibiótico empírico determinaron el alta hospitalaria de los pacientes sin haber obtenido una etiología específica del cuadro.

En la **Tabla 5** se detallan las características de estos diez pacientes.

Tabla 5. Episodios de fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes TOS

Edad	Sexo	Tipo de Tx	Meses tras Tx	Días de fiebre hasta diagnóstico	Motivo de ingreso	Motivo del el retraso diagnóstico	Diagnóstico definitivo
63	F	Hepático	3	5	Fiebre	Síntomas inespecíficos	Colangitis por <i>E. faecium</i>
60	M	Renal	7	4	Fiebre	Síntomas inespecíficos	Influenza virus H1N1
66	F	Cardíaco	17	6	Fiebre	Síntomas inespecíficos	Sinusitis
61	M	Renal	23	7	Fiebre	Se sospechó infección urinaria y pie diabético. Tras obtener estudios microbiológicos y de imagen negativos, la fiebre se autolimitó.	Desconocido
63	M	Renal	55	16	Fiebre	Se consideró este diagnóstico de exclusión tras descartar causas infecciosas, vasculares, inmunológicas y tumorales como etiología de infiltrados pulmonares.	Fiebre por fármacos (sirolimus)
38	F	Renal	66	24	Fiebre	Tras el alta hospitalaria, la segunda lectura del PET TAC fue diagnóstica. No se objetivó disfunción del injerto	Absceso perirrenal
51	F	Renal	92	5	Fiebre	Los cultivos y test rápidos iniciales fueron negativos	Diarrea por Rotavirus
52	M	Renal	133	6	Fiebre	Se sospechó infección urinaria sin poder confirmarlo mediante urocultivos y pruebas de imagen. La fiebre se autolimitó.	Desconocido
40	F	Renal	162	6	Síntomas TGI	Tras descartar posibles causas de diarrea, se diagnosticó LLA.	Fiebre tumoral
77	M	Renal	220	4	Fiebre	Síntomas inespecíficos	Quiste renal infectado por <i>Serratia marcescens</i>)

F: femenino; M: masculino; LLA: Leucemia linfática aguda; TGI: Tracto gastrointestinal; Tx: Trasplante

Tabla 6. Series de casos de fiebre en trasplantados de órgano sólido (TOS)

Autor (año publicación)	Periodo de estudio	Num. pacientes/ Tipo de Tx	Diseño	Nº episodios fiebre	Tiempo desde el TX al episodio de fiebre	Proporción de infecciones con fiebre	Comentarios
Peterson y cols.(1981) [37]	3 años (Periodo no especificado)	433/ TR	Prospectivo	194	1-4 meses	Infección 79% No-infec. episodios: Rejection (13%)	Virus (51%), bacteria (14%), hongos (5%)
Chang y cols. (1998) [35]	2 años. (Periodo no especificado)	43 /TH	Prospectivo	70	3 meses	78%	40% de infecciones sin fiebre
Singh y cols. (1999) [36]	4 años 1995-1998	56/ TH	Prospectivo Comparativo grupos: Pacientes de UCI vs. Pacientes no ingresados en UCI	78 38 UCI 40 no-UCI	UCI pacientes: ≤ 7 días (53%)	Pacientes de UCI: Infección 87% Pacientes no ingresados en UCI: Infección 82%	UCI pacientes hipotermia en 9% de las infecciones
Toogood y cols. (1994) [181]	6 meses (Periodo no especificado).	61/TR	Prospectivo Episodios de rechazo agudo	47	>1 mes	Infección 36%	La fiebre no signo de alarma ni determinante de infecc (excepto CMV)
Unterman y cols. (2009) [134]	5 años 2000-2004	1251 visits (400 patients) 265 TR, 98 TH, 37 combined	Retrospectivo	212	1mes-1 año (39.2%) 1- 5 año (49.6%)	Infección 34%	Visitas al Servicio de Urgencias de TOS
Muñoz y cols.	6 meses Enero-Junio 2011	72 /TR, 80/ TH, 25/ TC	Prospectivo	80	3 años tras Tx (70%) 1años tras Tx (30%)	Infección: 92%	42%bacteria, 6% virus. No- infec 8% 12.8% infecc. sin fiebre

3. Discusión

Los datos analizados en este estudio, establecen que la fiebre se presenta en aproximadamente un tercio de los receptores de TOS que requiere ingreso hospitalario y que en un 12,5% de estos casos, los episodios cumplen los criterios actualizado de fiebre de origen desconocido (FOD) en el paciente inmunodeprimido. Los episodios de fiebre en estos pacientes son habitualmente de naturaleza infecciosa, como se ha demostrado en un 92,5% de los ingresos; es importante resaltar que en un tercio de las infecciones registradas no se documentó fiebre; pensamos que este aspecto ha de alertar al equipo médico especialista de trasplante, en el sentido de incluir siempre los procesos infecciosos en el diagnóstico diferencial. Por otro lado, el estudio exhaustivo de los episodios de fiebre en TOS, implica la necesidad de aplicar los mejores recursos sanitarios disponibles para obtener un diagnóstico específico, aunque en este tipo de pacientes no se ha demostrado que se asocie a un mayor índice de mortalidad.

A pesar de los avances tanto desde el punto de vista quirúrgico como terapéutico durante el post-operatorio inmediato, tanto la **fiebre como la infección continúan siendo muy prevalentes** en los trasplantes de órgano sólido. En nuestro estudio la sintomatología febril fue el principal motivo de ingreso, suponiendo el 24,4% de los casos, además de que en más del 30% de los ingresos aparecieron posteriormente uno o más episodios de fiebre. En la literatura relacionada, la fiebre estuvo presente en el 45-79% de los ingresos hospitalarios de pacientes TOS [35, 37]. Algunas publicaciones de pacientes con TOS, realizadas en el contexto del Servicio de Urgencias, la fiebre fue el principal motivo de ingreso en el 34% de los casos estudiados [134].

En nuestra experiencia, la fiebre secundaria a episodios de infección tuvo lugar en 38% de los episodios con trasplante hepático, en el 35% de los trasplantados renales y en el 2,5% de los pacientes con trasplante cardiaco; comparado con publicaciones previas descritas en un tipo de trasplante específico, la etiología infecciosa suponía un 74% en trasplantados renales en una serie hace dos décadas [37] y entre un 78-87% en trasplante hepático, durante los años 90 [35, 36].

Únicamente en el estudio realizado por Toogood y cols. la fiebre no fue considerada como marcador de infección, pues en este caso solo un 36% de los pacientes se incluyeron en este grupo; no obstante en este trabajo otras causas como los episodios de rechazo agudo del injerto (32%) y las interacciones medicamentosas (23,4%) estuvieron llamativamente representadas como causa de fiebre en TOS [181]. Estos datos podrían explicarse por las características de la población seleccionada que sólo incluía los primeros seis meses post-trasplante y por el uso inmunosupresores clásicos como el OKT3 o la ATG, que habitualmente se asocian con más interacciones farmacológicas. La **Tabla 6** recoge algunas de las principales series de casos TOS con fiebre publicadas en la literatura científica en las últimas tres décadas.

En relación con la **etiología infecciosa de los episodios de fiebre** de nuestro estudio, cabe destacar el cambio significativo de los microorganismos causales. Por ejemplo la etiología viral por CMV, ha disminuido de forma importante, gracias al desarrollo de estrategias eficaces de profilaxis anti-CMV. En nuestra serie, predominó la etiología bacteriana que se confirmó en el 87% de los ingresos, mientras que el CMV tuvo lugar en el 6,5% de los episodios. Estos datos contrastan con la serie publicada por Peterson en los ochenta, donde los virus representaron el 74% de las infecciones, siendo el CMV el máximo representante, afectando al 90% de los pacientes [37]. En la serie de Chang en trasplantados hepáticos, las infecciones causadas por virus supusieron un 20% de los episodios de fiebre analizados; en esta ocasión el VHH6 fue el principal agente causal [35]. Además de la correlación de los síndromes infecciosos más frecuentes con la localización del órgano trasplantado (infecciones urinarias en el trasplante renal y colangitis en el post-trasplante hepático) los episodios de neumonía nosocomial se dieron más frecuentemente en el trasplante renal en un 21% de los episodios. Estos resultados coinciden con los publicados en trabajos previos en los que los episodios de neumonía oscilan entre un 6%-20%[76, 214].

Respecto a la etiología de los episodios de neumonía, al igual que en los trabajos publicados, la principal causa fue bacteriana en el 87.3%, seguido de los virus en el

13% de los casos. No se registró ningún episodio de neumonía con causado por patógenos oportunistas como los hongos o el *Pneumocystis jirovecii*. En el trabajo multicéntrico llevado a cabo en nuestra institución, la etiología bacteriana supuso el 87% de los aislamientos, mientras que los virus fueron la causa en el 27% de los episodios de neumonía. En este caso, hemos de destacar la estacionalidad de los principales virus respiratorios durante la realización del seguimiento clínico [215].

Nos gustaría destacar los casos de **infecciones graves que no se acompañan de fiebre**. En nuestro estudio se registraron 32 episodios, lo que supuso el 43% de todas las infecciones. La etiología viral fue la causa más común de presentación: El CMV fue la causa en 3/5 episodios y el VHC y VVZ fueron responsables de 4/7 cuadros de infección. Chang descubrió la ausencia de fiebre en el 32% de las infecciones bacterianas, 30% de las infecciones virales (66% debidas a CMV y en el 100% de las infecciones por Parvovirus) y en 100% de las infecciones complicadas producidas por hongos en pacientes con TH [35]. En nuestra cohorte no se registró ningún episodio de IFI; sin embargo nuestro grupo recientemente ha publicado una serie de casos receptores de trasplante cardiaco, en los que estas infecciones se presentaron asociadas a fiebre sólo en un 48% de los pacientes, de ahí la importancia de descartar lo más precozmente posible esta etiología en esta población de pacientes [216].

Desde que se estableció la definición de **fiebre de origen desconocido (FOD)** por Durack y Street [44], en el escenario del paciente trasplantado, aún no está del todo esclarecida [217, 218]. En los sesenta, la FOD requería más de tres semanas de duración, excluyendo situaciones con fiebre autolimitada [43]. Posteriormente, debido en parte a los avances en las técnicas diagnósticas, la definición de FOD redujo su duración a una semana ($T^a > 38.3^{\circ}\text{C}$ en varias ocasiones sin tener un diagnóstico específico [219].

En este trabajo hemos utilizado la definición más actualizada, que considera FOD si tras tres días de fiebre ($>38.3^{\circ}\text{C}$) se continua sin diagnóstico etiológico tras los

estudios correspondientes [196]. En esta definición se contempla la tanto la situación del paciente ingresado, como la persistencia de fiebre tras dos o más visitas ambulatorias. En nuestra experiencia el 12,5% de los ingresos con fiebre cumplían los criterios citados de FOD. Estos datos contrastan con la serie clásica de Chang, donde esta proporción alcanzaba el 27% de las hospitalizaciones [35]. Desde el punto de vista etiológico la infección causa el 45-53% de los casos de FOD en la población general, seguida de la patologías inflamatoria (enfermedades del colágeno) en un 11-14%, la enfermedad tumoral (5-11%) y finalmente la etiología desconocida [44, 220]. En la población trasplantada las dos terceras partes de los episodios de FOD son secundarios a infección (58%), en el 25% de los casos la etiología no es infecciosa y en un 17% el diagnóstico es incierto. En la publicación de Chang agentes virales como el VHH6 o el VVZ en presentaciones atípicas, eran una de las causas más frecuentes de FOD; sin embargo el diagnóstico actual de estas entidades se ha visto facilitado por el desarrollo de las técnicas de detección rápida. Finalmente, la etiología de la FOD analizada en nuestros pacientes se clasificó como infecciosa en un 60%, no infecciosa en un 20% (incluida las etiologías tumoral y asociada a fármacos), mientras que en otro 20% el diagnóstico permaneció desconocido. El motivo principal del retraso diagnóstico en estos casos fue la presentación clínica inespecífica de los episodios, la ausencia de sintomatología localizada (pe. absceso peri-renal), así como la ausencia de sospecha diagnóstica (pe: fiebre asociada a sirolimus).

Las **causas no infecciosas de FOD** se describen como casos puntuales, con ciertas particularidades en cuanto a la forma de presentación o el manejo clínico en pacientes con trasplante. En las publicaciones más antiguas las causas más frecuentes eran enfermedades linfoproliferativas, la fiebre asociada a fármacos, la fiebre postquirúrgica [221] o la enfermedad injerto contra huésped (EICH), ésta última asociada a un grave pronóstico (mortalidad entre un 75-100%)[222, 223]. Al respecto de estas causas de fiebre, las publicaciones más relevantes están en relación con la fiebre asociada a la medicación inmunosupresora. Aunque la incidencia global de fiebre asociada a fármacos se describió en los años 90 en torno

al 10% [224], no se dispone de una estimación concreta en la fiebre asociada a fármacos inmunosupresores. Gran parte de los trabajos son casos clínicos en pacientes con trasplante renal en tratamiento con micofenolato o bien inhibidores del receptor de rapamicina (m TOR) [225-228]. Al ser un diagnóstico de exclusión, es importante considerarlo para evitar realizar estudios diagnósticos más agresivos. En nuestra cohorte de pacientes, los episodios no infecciosos de FOD supuso un 7,5%, cifra menor que la referida en trabajos previos, donde oscilaban entre un 26-64% en trasplantados renales y en un 22% en TH [35, 37, 181]. La etiología tumoral sólo se presentó en un paciente cuyo diagnóstico final fue leucemia linfocítica aguda. Hubo además un episodio de rechazo agudo, un episodio de LES, un caso de hemorragia en SNC, un de fiebre secundaria a sirolimus y otro de etiología no filiada.

Con respecto a **la evolución de los pacientes durante la hospitalización**, los ingresos hospitalarios por fiebre fueron significativamente más prolongados (mediana de 12 días vs. 6 días; $p < 0,001$). Esto se justifica por la necesidad de realizar un estudio diagnóstico más exhaustivo mediante diferentes test microbiológicos y de imagen, así como la necesidad de mayor prescripción de antimicrobianos. Varios estudios realizados en población con TOS, han demostrado que tanto un retraso en la administración del tratamiento adecuado, como la prescripción inadecuada, aumenta la mortalidad en esta población de pacientes entre un 14%-25% de los casos [229, 230].

En nuestra cohorte no hemos podido demostrar esta diferencia en la supervivencia de los pacientes, posiblemente por el corto periodo de seguimiento y el número de pacientes incluidos en el estudio. En este punto, es clave la evaluación y seguimiento de los pacientes por parte del especialista en enfermedades infecciosas para optimizar el uso de antimicrobianos. En publicaciones recientes, como la desarrollada por Bai y cols. se ha demostrado que la participación integral del infectólogo en el seguimiento de los pacientes con fiebre, mejora el diagnóstico precoz, la adherencia en el tratamiento, disminuye la mortalidad y la estancia

hospitalaria de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* [231, 232].

Con estos datos pensamos que prueban la importancia del trabajo multidisciplinar con especialistas en Enfermedades Infecciosas y Microbiología en los programas de trasplante.

La alta prevalencia de los procesos infecciosos en esta población hace imprescindible un diagnóstico y manejo precoces.

Una de las principales fortalezas de nuestro estudio es que proporciona una visión muy actualizada de la incidencia y etiología de la de fiebre en la población trasplantada en una gran institución hospitalaria con amplia y larga actividad trasplantadora.

La principal limitación es que sólo se incluyen pacientes TOS hospitalizados sin considerar aquellos que se manejan de forma ambulatoria por estar clínicamente estables. Aun así en nuestro país prácticamente la totalidad de las complicaciones infecciosas graves en población con TOS se manejan en el hospital.

4. CONCLUSIONES

1. La **fiebre en el paciente con TOS** es todavía una causa importante de ingreso hospitalario y la principal etiología es la infecciosa.
2. En el presente estudio un **12,5% de los episodios de fiebre cumplieron los criterios de fiebre de origen desconocido (FOD)**. Estos pacientes tuvieron una mayor estancia hospitalaria y un **aumento en el consumo de los recursos sanitarios, incluido un importante uso inadecuado de antimicrobianos**.
3. En nuestro estudio el **19% de los procesos infecciosos se presentan sin fiebre, especialmente los causados por virus**. En estos casos, es fundamental considerar las presentaciones clínicas menos frecuentes causadas por este grupo etiológico así como los fármacos inmunosupresores.
4. A pesar de todo lo mencionado previamente, los **episodios de sepsis grave o fiebre de etiología no infecciosa no se asocian a mayor mortalidad** en esta población.

**IV. MANEJO DEL PACIENTE
TRASPLANTADO DE
ORGANO SÓLIDO EN
UNIDADES DE CUIDADOS
INTENSIVOS:
ESTUDIO NACIONAL
TRANSIC**

IV. ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL SOBRE EL MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO DE ÓRGANO SÓLIDO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS:

ESTUDIO TRANSIC

1. MATERIAL Y METODOS

Para responder al segundo objetivo planteado se diseñó el estudio que a continuación se describe.

1.1 Lugar de estudio

El centro de referencia y coordinador del estudio, el HGUGM, ha sido descrito previamente en el apartado **I.1.1** del bloque anterior.

1.2 Diseño del estudio

El estudio se estructuró en dos partes:

- **ESTUDIO TRANSIC 01:**

Estudio retrospectivo para evaluar **la carga asistencial** que supusieron los pacientes **TOS en Unidades de Críticos de España durante el año 2011**.

Se analizaron los principales motivos de ingreso de los pacientes TOS, tanto de naturaleza infecciosa, como no infecciosa. Además, se obtuvo información sobre las diferentes formas de colaboración que los especialistas de Microbiología/Enfermedades Infecciosas prestan en el tratamiento de los episodios infecciosos de estos pacientes.

- **ESTUDIO TRANSIC 02:**

Estudio de carácter prospectivo, en el que se evaluaron todos los ingresos de pacientes TOS en las UCIs participantes durante **dos semanas (15-31 de Enero de 2012)** .Figura 1.

Se basó en la cumplimentación de un protocolo clínico que pretendió conocer con más detalle las causas y momento de ingreso, las complicaciones que sufren estos pacientes y la evolución durante el ingreso.

Se prestó especial interés a aspectos de seguridad del paciente que pudieran mejorarse mediante unas recomendaciones fruto de nuestros datos (retrasos diagnósticos, fallos del tratamiento empírico, interacciones con los inmunosupresores, etc.)

El HGUGM, como centro coordinador del estudio, dispone de tres tipos de Unidades de Cuidados Críticos donde pueden ingresar los pacientes trasplantados:

- Servicio de Reanimación: dispone de 20 camas.
Atiende a los pacientes con trasplante hepático tanto en el post operatorio como en el caso de presentar complicaciones relacionadas con la cirugía de trasplante.
- Servicio de Medicina Intensiva (UCI médica): dispone de 20 camas.
Esta unidad atiende a pacientes con trasplante hepático ó renal en riesgo vital por cualquier proceso fisiopatológico grave y potencialmente recuperable. El manejo de estas complicaciones precisa de atención multidisciplinar en áreas específicas que ofertan terapias de soporte vital.
- Unidad de Cuidados Post-cirugía cardiaca (UCP): dispone de 14 camas.
En esta Unidad ingresan los pacientes con trasplante cardiaco durante el periodo postoperatorio o si presentan complicaciones relacionadas con la cirugía de trasplante [233].
- Unidad Coronaria: Dispone de 10 camas. En ella ingresan los pacientes con trasplante renal o hepático con complicaciones médicas cardiacas.

Los datos clínicos pertenecientes a los diferentes centros se remitieron a nuestro hospital a través de correo electrónico, correo ordinario (Anexos 2 y 3) ó a través de los siguientes enlaces electrónicos:

Enlace estudio TRANSIC 01

<https://spreadsheets.google.com/viewform?formkey=dGEwZjc4bWRIZ0wtSjBOOEftcXczY3c6MQ>

Enlace estudio TRANSIC 2

<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dDJJaOXd4OHpVN0tXZGE0VlcyVjIQLVE6MQ>

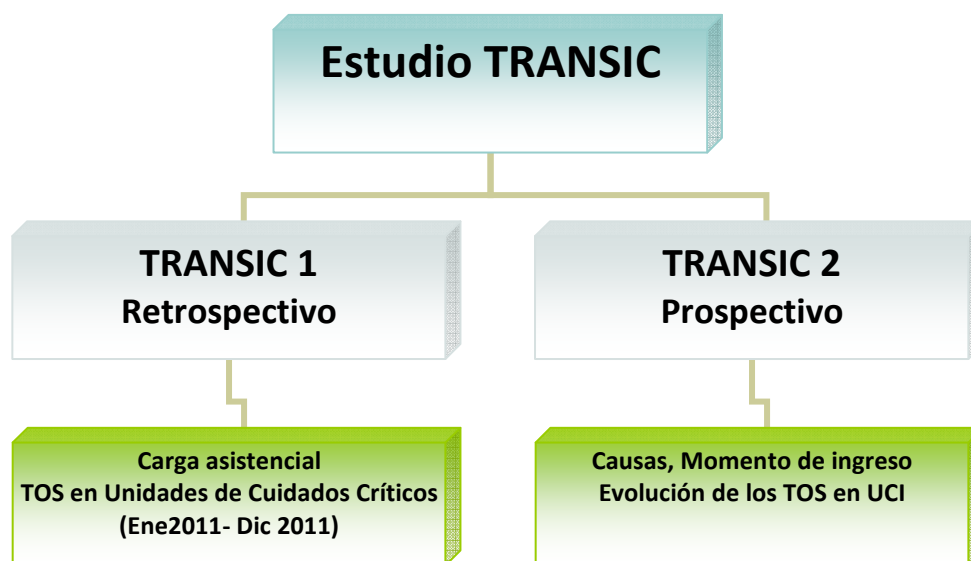


Figura 1 Diseño del estudio TRANSIC

1. 3. Selección de las Unidades de Cuidados Intensivos participantes:

La actividad asistencial de las Unidades de Cuidados Críticos invitadas a la participación en ambos estudios podían caracterizarse por:

- Pertenecer a centros hospitalarios donde se realizaran el trasplantes de órgano sólido y los cuidados peri operatorios posteriores.
- Pertenecer a centros hospitalarios en los que únicamente se llevara a cabo la asistencia de los pacientes TOS debido a complicaciones de cualquier naturaleza, aunque no se hubiera realizado el trasplante en el centro.
- Se ofreció la posibilidad de participar en un único estudio o en ambos.

1.4. ESTUDIO TRANSIC 1:

1.4.1 Indicadores clínicos

Se recogieron los siguientes indicadores clínicos para la evaluación de la carga de trabajo de los pacientes TOS en las Unidades de Críticos:

1.4.1.1 Datos referentes al centro hospitalario: área asistencial (centro Universitario de referencia, centro General o centro comarcal), gestión hospitalaria (pública o privada), población asignada, número de camas disponibles, número total de ingresos y número de TOS realizados en el caso de que sea un centro trasplantador durante el año 2011.

1.4.1.2 Datos referentes a la Unidad de Cuidados Críticos: tipo de Unidad (UCI médica, UCI quirúrgica o “mixta”), número de camas asignadas, número total de ingresos, número y tipo de pacientes TOS, motivo del ingreso, momento post trasplante, estancia media global y mortalidad media durante el año 2011. Además se registró separadamente cada ingreso en la Unidad de pacientes con TOS, en el que se especificaba el tipo de órgano trasplantado, el momento post-trasplante en el que tuvo lugar, el principal motivo de ingreso, los días de estancia y la mortalidad.

1.4.1.3 Datos referentes a la infección en pacientes con TOS:

Número total de episodios infecciosos en TOS durante el año 2011, tipo de síndrome infeccioso, etiología del episodio, medidas de aislamiento especiales, manejo de la infección por parte del equipo multidisciplinar del trasplante, existencia de protocolo un específico para el manejo del síndrome y mortalidad atribuible.

1.5 .ESTUDIO TRANSIC 2:

1.5.1 Variables clínicas

- Características demográficas: edad y sexo.
- Tipo de trasplante: cardíaco, hepático, renal, intestinal, pulmonar, pancreático ó combinado.
- Características del trasplante: electivo o urgente
- Clasificación Mc Cabe y Jackson [188].
- Índice de comorbilidad de Charlson [189].
- Enfermedad de base previa relacionada con trasplante cardíaco: cardiopatía dilatada, cardiopatía isquémica, miocarditis fulminante, miocarditis aguda.
- Clasificación funcional previa al trasplante cardíaco según la New York Heart Association (NYHA) [190].
- Enfermedad de base previa relacionada con trasplante hepático: hepatitis infecciosa, hepatopatía alcohólica, hepatitis autoinmune, hepatopatía tóxica, enfermedades de depósito.
- MELD score previo al trasplante hepático [191].
- Escala Child- Pugh previa al trasplante hepático [192].
- Enfermedad de base previa relacionada con trasplante renal: nefropatía diabética, glomerulonefritis, nefritis intersticial crónica, nefroangioesclerosis, hipertensión (HTA) grave, nefropatía autoinmune, nefropatía crónica no filiada.
- Enfermedad de base relacionada con el trasplante pulmonar: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, fibrosis quística o bronquiectasias.
- Enfermedad de base relacionada con el trasplante pancreático: Diabetes mellitas u otros motivos.
- Datos del donante: edad, sexo, país de origen, causa de la muerte, y presencia de episodios infecciosos previos.

- Esquema de tratamiento inmunosupresor: daclizumab, basiliximab, corticoides, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetilo, tacrolimus o everolimus.
- Esquema de vacunación recibida por el paciente.
- Esquema de profilaxis antimicrobiana con antibacterianos, antivirales, antifúngicos y/o antiparasitarios.

1.5.2. Variables relacionadas con el momento y motivo de ingreso

- Fecha de ingreso en planta /Fecha de ingreso en la UCI.
- Principal motivo de ingreso hospitalario: Retrasplante, disfunción del injerto, cirugía, fiebre, estudio diagnóstico, insuficiencia respiratoria u otros motivos.
- Principal motivo de ingreso en la Unidad de Críticos de naturaleza infecciosa o no infecciosa.
- Etiología de episodio infeccioso.

1.5.3 Variables relacionadas con los episodios infecciosos.

- Motivo de ingreso o adquiridas en la Unidad de Cuidados Críticos
- Fecha del episodio infeccioso. Tipo de síndrome infeccioso y etiología.
- APACHE al ingreso en UCI y a las 72 horas [234-237].
- Gravedad de la sepsis [238] y manejo del episodio: Antibioterapia precoz, esteroides. Proteína C reactiva, necesidad de ventilación mecánica, necesidad de hemofiltración u otras medidas adicionales.
- Tratamiento antimicrobiano pautado en monoterapia o combinado.
- Duración del tratamiento antibiótico. Necesidad y causa para el ajuste de tratamiento antimicrobiano. Erradicación antimicrobiana objetivable.
- Estancia en UCI.
- Evolución al alta de UCI: vivo a los 3 y 6 meses.

1.5.4 Variables relacionadas con el riesgo de muerte durante el ingreso:

- Necesidad de reintervención quirúrgica.
- Motivo de la reintervención: dehiscencia, estenosis, sangrado u otros motivos.

- Datos de la cirugía: duración total, tiempos de isquemia fría y caliente, número de hemoderivados requeridos, días de drenajes, días de sondaje vesical.
- Episodios de rechazo agudo o crónico. Tratamiento del episodio y evolución.
- Registro de posibles interacciones farmacológicas con los agentes inmunosupresores.

1. 6 Análisis estadístico

Para el análisis univariado se utilizaron los test o pruebas de Chi-cuadrado (χ^2), t-Student y U Mann-Whitney. Las variables continuas que no mostraron distribución normal se analizaron a mediante el test U de Mann-Whitney mientras que en el caso de las variables con distribución normal se utilizó la prueba t- Student. Las variables categóricas se analizaron a través de la prueba Chi-cuadrado (χ^2). Un valor de $P < 0,05$ fue considerado significativo. Todos los procedimientos estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS (SPSS WIN 11 Package, versión 18.0, Chicago).

1.7 Aspectos éticos

El estudio fue aprobado y aceptado por el Comité Ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El trabajo de investigación se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales aceptadas en materia de investigación clínica y respetando todos los aspectos establecidos en la legislación vigente que se citan a continuación: Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina (Aprobado por el Consejo de Ministros el 19 de noviembre de 1996, firmado el día 4 de abril de 1997, publicado en el BOE de 20-X-99 y corregido según BOE de 11-XI-99). Ley orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Real Decreto 1720/2007 de 21 de Diciembre. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

2. RESULTADOS ESTUDIO TRANSIC 1

Durante el periodo de estudio participaron los siguientes 10 centros hospitalarios:

Andalucía: Hospital Infanta Sofía (Córdoba). **Cantabria:** Hospital Marqués de Valdecilla (Santander). **Castilla León:** Hospital Universitario Valladolid. **Cataluña:** Hospital Clinic (Barcelona). **Galicia:** Complejo Universitario a Coruña. **Madrid:** Hospital Puerta de Hierro, Hospital Doce de Octubre, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Paz, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. **Figura 2.**

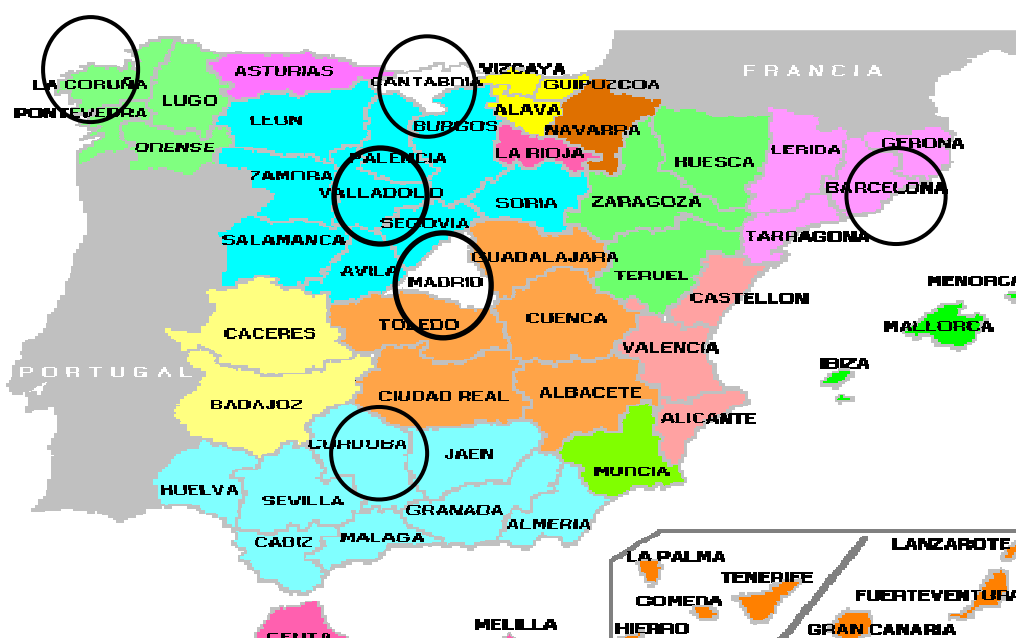


Figura 2. Centros participantes en los estudios TRANSIC 1 y TRANSIC 2.

2.1 Características generales de los centros participantes

Todas las instituciones participantes se caracterizaron por ser centros hospitalarios públicos universitarios y de referencia regional con una destacada actividad quirúrgica de trasplante de órgano sólido. La población global atendida por los hospitales participantes fue de 7.838.174 habitantes (RIQ 517 733- 1 121 789) con un total de 347.634 ingresos anuales. Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 1050 procedimientos de trasplante; de estos datos, se estima que se realizaron 1,7 procedimientos de trasplante por millón de habitantes. **Tabla 1.**

Tabla 1. Estudio TRANSIC 1. Características demográficas generales de los hospitales participantes.

HOSPITALES PARTICIPANTES (10)	
Población asignada	7 .838.174
Número de camas	9.768
Ingresos hospitalarios	347.632 (año 2011)
Num. total de trasplantes realizados	1.050

2.2 Características de las Unidades de Cuidados Críticos

Un total de 12 unidades de cuidados críticos completaron el cuestionario; se clasificaron como unidades quirúrgicas (7; 58%) ó mixtas (5; 41.6%).

Durante el periodo de estudio, hubo un total de 12.162 ingresos en las unidades participantes, en las que la mediana de tiempo de ingreso fue de 5,6 días (RIQ 4,2-6,4). La mortalidad global de las unidades alcanzó el 8,9%. Hubo un total de 449 pacientes con TOS que requirieron ingreso, lo que suponía un 3,7% del total de las hospitalizaciones. Todas las unidades estaban especializadas en pacientes con trasplante cardiaco (TC), trasplante hepático (TH) y trasplante renal (TR); en dos de los centros, se realizaban además trasplantes de pulmón (TP) y/o trasplante pancreático (TPa). **Tabla 2.**

Tabla 2. Estudio TRANSIC 1. Características demográficas generales de las unidades de críticos

UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS (12)	
Tipo de UCI	7 QUIRÚRGICAS 5 MIXTAS
Tipo de órgano trasplantado	Tx C, Tx H, Tx R, Tx Pa, TxP
Número total de camas	201
Ingresos totales en la unidad	12.165 (año 2011)
Pacientes TOS ingresados (año 2011)	449
Estancia en UCI (mediana, RIQ)	5,6 (4,2-6,4)
Mortalidad global (%)	8.9
Episodios infecciosos en TOS ^(EI/1000 ingresos)	213 (0,61)
Mortalidad de pacientes TOS relacionada con la infección (%)	8,7

TxC: Trasplante cardiaco, **Tx H:** Trasplante hepático, **TPa:** Trasplante pancreático, **TxP:** Trasplante pulmonar, **Tx R:** Trasplante renal.

En el periodo postoperatorio precoz, los principales motivos de ingreso fueron: cuidados post-quirúrgicos habituales en un 88% de los casos, complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico (sangrado, dehiscencia de suturas, etc.) en un 7,8% y episodios de infección en el 4,2% de los pacientes.

Los reingresos tras el primer mes del trasplante relacionado con el proceso quirúrgico, tuvieron lugar en el 2,6% de los ingresos. Según el tipo de órgano trasplantado, los pacientes con TR presentaron más comúnmente complicaciones relacionadas con la cirugía (28,6%).

2.3 La infección en los pacientes TOS ingresados en las Unidades de Cuidados

Intensivos

Durante el periodo de estudio, ingresaron 449 pacientes con TOS. Se registraron un total de 213 episodios infecciosos (202,8/1000 trasplantes) con una mediana de 16 episodios infecciosos por unidad (RIQ 3-21,7).

La infección se presentó más frecuentemente en la población con TH (4,7%).

Todas las Unidades participantes habían **consolidado un equipo médico multidisciplinar de trasplante**, aunque sólo en el 42% de los centros especializados se disponía **de protocolos específicos para el manejo de la infección** en esta población de pacientes. Además, el 75% de las unidades participantes, disponían de **habitaciones individuales de aislamiento para los pacientes TOS**.

El síndrome infeccioso más común fue la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) en el 37,5% del total de las infecciones (76,2/1000 trasplantes), seguido de las infecciones intra-abdominales en un 13,6% (27,6/1000 trasplantes), el síndrome CMV 9,8% (20,0/1000 trasplantes), bacteriemia relacionada con el catéter en 9,3% (19,0/1000 trasplantes) e infección urinaria junto con las infecciones del lugar de la cirugía en 7,5% de los casos respectivamente (15,2/1000 trasplantes). **Figura 3.**

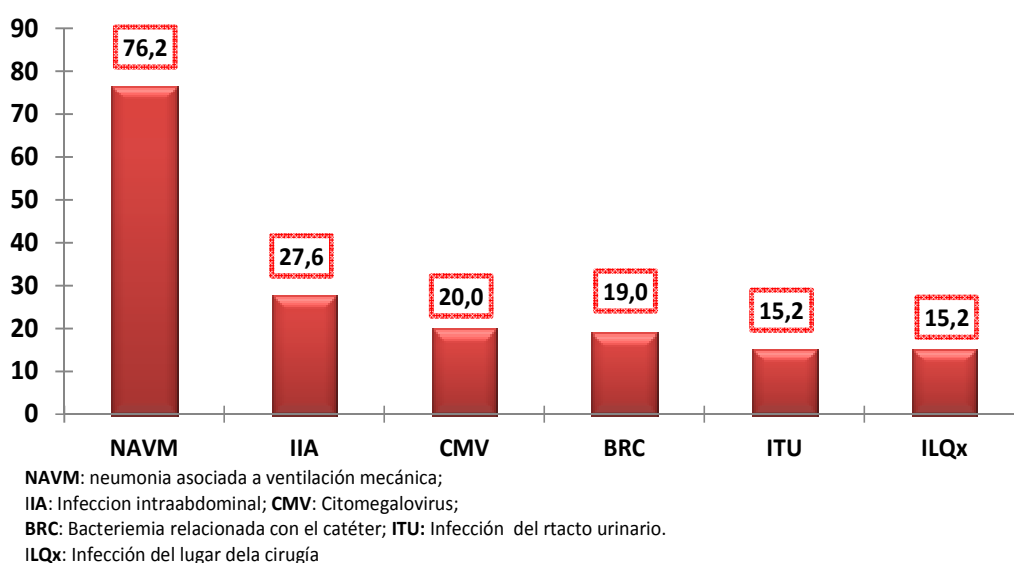


Figura 3. Incidencia de episodios infecciosos/1000 trasplantes

El diagnóstico etiológico de los síndromes descritos pudo obtenerse en tres cuartas partes de los episodios (73%); de ellos, la etiología fue bacteriana en el 77% de los casos, fúngica en 20,5% y viral en el 20,5%. En el 23,5% de los casos, se identificaron patógenos multirresistentes, como agentes etiológicos; la mayoría fueron cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y diferentes especies de *Enterobacter*. El cultivo microbiológico fue negativo en el 16% de los pacientes; en todos estos casos los pacientes estaban recibiendo tratamiento antimicrobiano de amplio espectro.

Los datos más destacables en la etiología de los principales síndromes infecciosos fue la siguiente:

- En relación a la etiología de los episodios de neumonía, se obtuvo el diagnóstico microbiológico en el 72% de los casos. Los microorganismos aislados fueron los que habitualmente causan los episodios de neumonía en pacientes críticos. Los patógenos oportunistas más destacables, fueron 5 episodios de IFI pulmonar por *Aspergillus*

fumigatus y *Mucor sp*, en los que finalmente los pacientes fallecieron.

(Figura 4a)

- En la etiología de los episodios de bacteriemia relacionada con el catéter (BRC), hubo un predominio de aislamiento de *Candida sp*. en un 38% de los aislamientos, tanto en hemocultivo como el cultivo de catéter. Estos casos fueron pacientes con trasplante hepático ingresados en el periodo post trasplante inmediato. El 87% de los pacientes con candidemia recibía nutrición parenteral. Los episodios de candidemia se distribuyeron de forma homogénea en todos los centros participantes.

(Figura 4b)

- En el caso de las infecciones intraabdominales (IIA) como las relacionadas con el lugar la cirugía (ILQx) no hay datos a destacar en la distribución de los microorganismos aislados. **(Figuras 4c y 4d)**
- En las infecciones del tracto urinario, se registró un 7% de colonización de la sonda vesical por *Candida sp* durante la estancia de los pacientes TOS en las unidades. **(Figura 4e)**

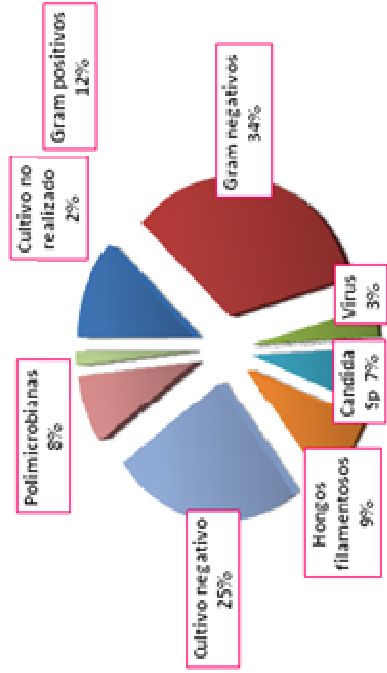


Figura 4a. ETIOLOGÍA NEUMONÍA
(Incluye NAVIA y neumonía nosocomial)

Figura 4b. ETIOLOGÍA DE
LA BACTERIEMIA RELACIONADA CON EL CATETER (IBRC)

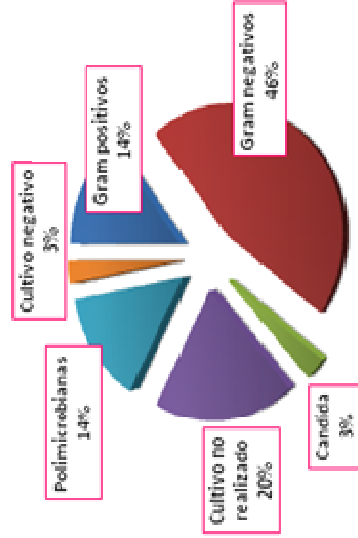


Figura 4c.
ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN INTRAABDOMINAL
(IIA)

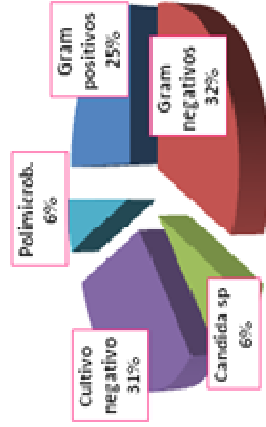


Figura 4d.
ETIOLOGÍA DE INFECCIÓN
DEL LUGAR DE LA CIRUGÍA (LQX)

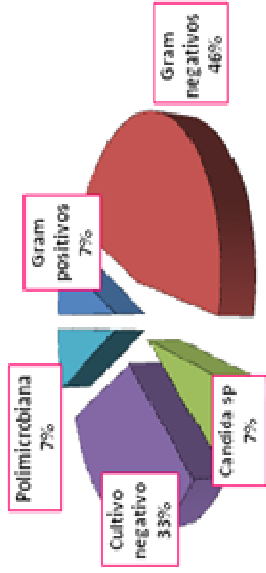


Figura 4e.
ETIOLOGÍA DE LA
INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU)

2.4 Relación entre las tasas de infección y mortalidad con indicadores de asistencia hospitalaria

Con el objeto de establecer los principales factores asociados a la infección, mortalidad y mortalidad relacionada, se estableció un análisis comparativo entre los siguientes parámetros hospitalarios: Gestión hospitalaria, número de camas de la unidad, tipo de unidad (quirúrgica o mixta), protocolo de manejo de la infección en TOS, habitaciones individuales de aislamiento para pacientes con trasplante, prescripción de medicación inmunosupresora y cultivo de muestras clínicas. Además, dado que la NAVM fue el síndrome infeccioso más frecuente, también se evaluó la mortalidad relacionada a esta entidad en las diferentes unidades.

Los episodios de infección, fueron significativamente más frecuentes en las Unidades mixtas (10 vs. 22; p 0,05) al igual que los episodios de NAVM (3 vs. 12, p 0,05). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de infección global ni de NAVM respecto al tamaño del centro hospitalario, el número de camas dentro de cada unidad, la presencia de protocolos específicos de infección, el aislamiento de pacientes con TOS en habitaciones individuales o la prescripción de tratamiento inmunosupresor por parte del especialista en trasplante.

Desde el punto de vista microbiológico se registraron **más episodios de NAVM en los centros donde no se tomaron muestras del tracto respiratorio inferior de forma rutinaria** (tasas de NAVM/1000 ingresos: 3,7 casos/1000 ingresos vs 1,4 casos/1000 ingresos; p 0,001).

Respecto a la tasa de mortalidad global no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a los parámetros hospitalarios citados; sin embargo **la tasa de mortalidad relacionada con la infección alcanzó un 42% en los centros en los que los pacientes con TOS no fueron hospitalizados en habitaciones individuales de aislamiento** (p 0,04). Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Relación de los episodios infecciosos y de NAVM con diferentes parámetros de asistencia hospitalaria

Variables asistencia hospitalaria		Num. episodios infecciosos (mediana, RIQ)	p	Tasa infección (casos/1000 ingresos)	p	Numero total episodios NAVM (mediana, RIQ)	p	Tasa NAVM (casos/1000 ingresos)	p
Hospital público *(1 centro de gestión privada)	SI	15 (1-22)	1	8,4 (0,4-21)	1	3 (1-12)	1	1,4 (1,2-5,6)	1
	NO	17(*)		7,9*		3 (*)		1,4*	
Número de camas	<1000	9 (0,25-44)	1	4,1 (0,1-20,5)	0,5	2 (0,25-24)	0,5	0,9 (0,1-11,2)	0,5
	>1000	16,5 (9,5-26,7)		9,1 (5,5-18,4)		3,5 (3-10)		1,6 (1,4-4,6)	
Tipo de UCI	Quirúrgica	10 (1-19,5)	0,05	6,0 (0,4-21)	0,5	3 (1-3,75)	0,05	1,4 (0,6-1,7)	0,2
	Combinada	22 (18-22)		9,3 (8-18,4)		12 (4-12)		3,7 (1,5-6,6)	
Protocolo infección TOS	SI	17 (1-45)	1	7,9 (0,4-21)	1	3 (1-15)	1	1,4 (0,4-7)	1
	NO	15 (10-21,5)		9,8 (6-26,1)		3 (3-8)		1,4 (1,4-3,7)	
Aislamiento TOS habitaciones individuales	SI	11 (1-21,5)	1	8,4 (0,4-15)	1	3 (1-8)	0,5	1,4 (0,8-3,7)	0,5
	NO	17 (15-17)		7,9 (7-8,1)		4 (3-4)		1,8 (1,4-2)	
Prescripción terapia inmunosupresora	Especialista en UCI	16 (3-39,2)	1	10 (1,5-23,8)	0,5	3 (1,5-4,2)	1	1,4 (0,6-6,6)	1
	Especialista en TOS	16 (4-17,7)		9,3 (5,2-22)		3,5 (1,5-4)		1,6 (1,2-1,8)	
Cultivo de muestras clínicas	SI	11 (5-19)	0,3	6,5 (0,4-17,8)	0,5	3 (2-3)	0,01	1,4 (1-1,4)	0,01
	NO	20 (11,2-47)		9,3 (5,2-22)		8 (3-19)		3,7 (1,3-8,4)	
Número de camas UCI	>12	18 (10-33,5)	1	4,1 (0,1-20,5)	0,2	4 (3-13,5)	0,2	1,8 (1,4-7)	0,2
	<12	1 (0,2-1)		9,1 (5,5-18,4)		1 (0,2-3)		1,4 (0,2-1,6)	

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica **RIQ**: Rango intercuartílico; **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 3. Mortalidad global y mortalidad asociada a la infección relacionada con parámetros de asistencia hospitalaria

Variables		Mortalidad global UCI (%)	p	Mortalidad asociada a la infección (%)	p
Hospital público *(1 centro de gestión privada)	SI	7,9	1	0	0,4
	NO	10*		3*	
Número camas	<1000	6,9	0,5	1,5	1
	>1000	12,5		0	
Tipo de UCI	Qx	7,6	0,5	0	0,2
	Combinada	12,5		1,5	
Número de camas UCI	>15	7,3	1	0	1
	<15	10		0	
Prescripción terapia inmunosupresora	Esp. UCI	8,9	1	0	0,2
	Esp. TOS	7,4		2	
Aislamiento de TOS en habitaciones individuales	SI	7,9	1	0	0,04
	NO	10		42	
Protocolo de infección TOS	SI	5,9	0,2	0	1
	NO	15,2		0	
Cultivo muestras clínicas	SI	8.9	1	0	0,2
	NO	10.4		1.5	

2.4 RESULTADOS ESTUDIO TRANSIC 2:

Características de la población

Durante el periodo de estudio participaron 10 centros hospitalarios con 515 ingresos en las Unidades participantes. De éstos, 34 fueron pacientes con TOS (6,6%). Hubo 23 varones (64,7%) y 11 (14,3%) mujeres, con una mediana de edad de 55 años (RIQ 21-76). Por tipo de trasplante hubo 10 TH (29,4%), 8 TR (23,5%), 5 TC (14,7%), 2 TP (5,8%), 2 TPa (5,8%) y 7 pacientes con trasplante combinado. Las principales causas de ingreso en UCI de naturaleza no infecciosa fueron: cuidados post quirúrgico habituales 23 (67%), disfunción del injerto en 6 (17,6%), disfunción cardiovascular en 2 (5,8%) y sangrado postquirúrgico en 2 (5,8%). Se registraron un total de **15 infecciones en los pacientes TOS**: de ellos, la infección motivó el ingreso en 4 pacientes. Por otro lado, durante la hospitalización en UCI, se registraron 6 cuadros de sepsis y en 5 pacientes, el cuadro evolucionó a sepsis grave requiriendo medidas de soporte invasivas con ventilación mecánica y hemofiltración.

6.4.1 Análisis comparativo de los episodios infecciosos frente a los no infecciosos

En la evaluación comparativa de los grupos con y sin infección durante su estancia en las Unidades de Cuidados Críticos se registraron 15 episodios infecciosos. No presentaron diferencias estadísticamente significativas asociadas a la edad, el sexo, el tipo de trasplante recibido, la comorbilidad de los pacientes o la inmunización previa respecto al grupo de pacientes no infectados. Con respecto a las variables relacionadas con el periodo post-operatorio precoz (necesidad de re intervención quirúrgica, transfusiones de hemoderivados múltiples o los episodios de rechazo), tampoco resultaron estar asociados a mayor probabilidad de adquirir o desarrollar infecciones. La mortalidad global fue de un 13% en los pacientes con infección frente a un 5,3% en los no infectados, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el análisis univariante, los siguientes factores estuvieron asociados a mayor riesgo de presentar eventos infecciosos:

- La terapia de inducción con **agentes monoclonales (Basiliximab)**, presente en 8/15 pacientes infectados frente a 1/19 en pacientes no infectados (p 0,004).
- Aunque la asociación no fue estadísticamente significativa, también una mayor estancia de hospitalización en UCI y los casos de trasplantes combinados, presentaron mayor asociación con eventos de infecciosos (p 0,06 y 0,09 respectivamente). **Tabla 4.**

Tabla 4. Características clínicas y comparación de la cohorte de pacientes TOS con episodios infecciosos frente a los no infectados.

	Nº total TOS 34 (%)	TOS con infección 15 (44)	TOS sin infección 19 (56)	p
Edad (mediana, RIQ)	55 (21-76)	59 (21-76)	54 (31-67)	0,9
Sexo				
Masculino	23 (67,6)	11 (73,3)	12 (63,2)	0,7
Tipo de órgano TOS				
Trasplante renal	8 (23,5)	5 (33,3)	3 (15,7)	0,4
Trasplante hepático	10 (41,2)	1 (6,6)	9 (47,3)	1
Trasplante cardíaco	5 (14,7)	1 (6,6)	4 (21,0)	0,1
Trasplante pulmonar	2 (5,8)	1 (6,6)	1 (5,2)	0,6
Trasplante pancreático	2 (5,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	0,1
Trasplante combinado ¹	7 (20,6)	5 (33,3)	2 (10,5)	0,09
Cirugía de trasplante urgente	18 (52,9)	8 (53,3)	10 (52,6)	1
Comorbilidad de Mc Cabe				
Rapidamente fatal	7 (20,6)	3 (20,0)	4 (21,1)	1
Últimamente fatal	19 (55,9)	7 (46,7)	12 (63,2)	0,4
No fatal	8 (23,5)	5 (33,3)	3 (15,8)	0,4
Mediana Índice Charlson [239]	3 (0-6)	3 (0-6)	3 (1-6)	0,2
Infección del donante	5 (14,7)	3 (20,0)	2 (10,5)	0,6

Motivo de ingreso UCI				
Infecciosa	4 (11,8)	4 (26,6)	0 (0,0)	0,02
No infecciosa	30 (88,2)	11 (73,3)	19 (100,0)	0,02
Inmunosupresores				
Corticoides	30 (88,2)	13 (86,7)	17 (89,5)	1
Micofenolato	22 (64,7)	10 (66,7)	12 (63,2)	1
Ciclosporina	1 (2,9)	1 (6,7)	0 (0,0)	0,4
Ac. policlonales (ATG)	2 (5,8)	1 (6,7)	1 (5,3)	1
Ac. monoclonales ²	9 (26,5)	8 (53,3)	1 (5,3)	0,004
Mismatch CMV	2 (5,9)	1 (6,7)	1 (6,3)	1
Información de vacunas	12 (35,3)	4 (26,7)	8 (42,1)	0,4
Necesidad de reintervención quirúrgica	8 (23,5)	5 (33,3)	3 (15,8)	0,4
Rechazo agudo(≤ 1 mes)	3 (8,8)	1 (6,7)	2 (10,5)	1
Estrategias de profilaxis				
Antibacterianos amplio espectro ³	7 (20,6)	7 (46,6)	5 (26,3)	0,1
Antifúngica post-trasplante	11 (32,4)	8 (53,3)	3 (15,8)	0,03
Antiviral post-trasplante	18 (52,9)	7 (46,7)	11 (57,9)	0,7
Politransfusiones⁴	9 (26,4)	5 (33,3)	4 (21,1)	0,4
Mediana de hospitalización post -trasplante, días(RIQ)	5,8	8,2 (1-28)	4 (1-17)	0,06
Muerte a los 3 meses	3 (9,0)	2 (13,3)	1 (5,3)	0,5

CMV: Citomegalovirus; **RIQ:** Rango intercuartílico; **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos ¹ **Trasplante combinado:** Páncreas-riñón (2pacientes) Hepático-riñón (4 pacientes); Cardíaco-renal (1 paciente); ² **Anticuerpos monoclonales:** Daclizumab o Basiliximab. ³ **Profilaxis antibacteriana de amplio espectro:** combinación de ≥2 antibacterianos, carbapenémicos o aminoglucósidos antes de la cirugía de trasplante. ⁴ **Politransfusiones:** Suma de hemoderivados transfundidos superior a 20 unidades.

6.4.2 Manejo diagnóstico y terapéutico de los episodios infecciosos

Con respecto al manejo terapéutico de los eventos infecciosos en el contexto de estrecha vigilancia clínica que tuvieron los pacientes, la **terapia antimicrobiana precoz (<48 horas) se administró en el 89%** de los pacientes. En el 24% de los casos, los pacientes recibieron antibioterapia combinada con dos o tres fármacos.

La confirmación microbiológica de la resolución de los episodios de infección, se llevó a cabo en el 11% de los casos.

El **ajuste del tratamiento antibiótico** de acuerdo con el informe definitivo de sensibilidad a los antibióticos testados en el laboratorio de microbiología fue el principal motivo de **cambiar la pauta de tratamiento (18%)**. En esta situación **también se incluyeron los episodios en los que tuvo que ampliarse el espectro de acción antimicrobiano** por mala evolución clínica de los pacientes.

Se consideró que se prescribió una pauta antimicrobiana inadecuada únicamente en las situaciones en las que se registró el **retraso en la administración de terapia**, igual o superior a las 48 horas y se registraron 4 pacientes (26.7%): dos episodios de sepsis grave secundaria a neumonía por *P.aeruginosa* y *Aspergillus fumigatus*; un paciente con peritonitis de etiología polimicrobiana y un episodio de ITU complicada por *E.coli* portador de betalactamasa de espectro extendido (BLEA). **Figura 4.**

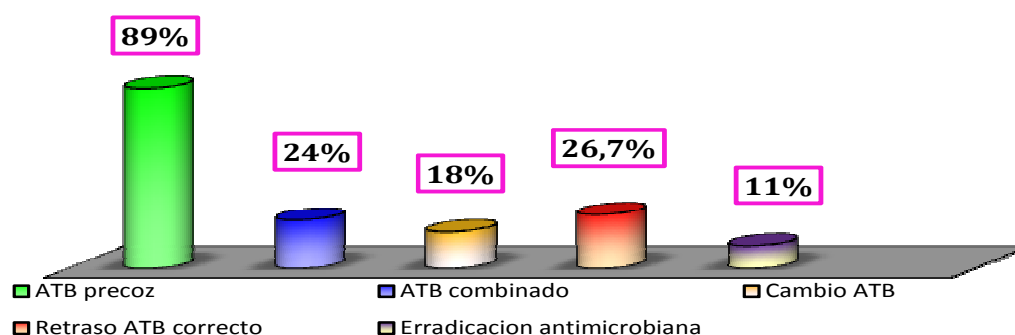


Figura 4. Manejo terapéutico de los principales síndromes infecciosos

2. Discusión

En las Unidades de Cuidados Críticos (UCIs) de España, la población de pacientes con TOS, supone un 3,7% de todos los ingresos. El motivo por el que ingresan, principalmente está relacionado con los cuidados perioperatorios habituales y/o las complicaciones quirúrgicas asociados. En este contexto, la **infección no es la principal complicación médica que motiva el ingreso de los pacientes con TOS, sin embargo la adquisición nosocomial de los episodios, representa un 41,7%.**

Este es uno de los primeros estudios de carácter multicéntrico y multidisciplinar que ha evaluado la carga de trabajo que supone la población portadora de trasplante de órgano sólido en las Unidades Críticas. Aunque la infección no es el motivo principal de ingreso, su adquisición hospitalaria se traduce en el aumento del coste en asistencial y económico de los recursos sanitarios.

Además, la mayor parte de los estudios, están orientados a evaluar parámetros hospitalarios por diferente tipo de trasplante.

Los cuidados postquirúrgicos habituales al trasplante, fueron el principal motivo de ingreso en el 88,6% de los pacientes. La segunda causa de ingreso en UCI fueron las complicaciones derivadas a la cirugía en un 7,8%. En relación a estos casos, las publicaciones reflejan diferencias según el tipo de injerto; teniendo en cuenta las particularidades cirugía, en nuestra cohorte los pacientes con trasplante renal presentaron complicaciones quirúrgicas en el 28% de los ingresos, seguidos del trasplante hepático en el 10%. Estos resultados son similares a los obtenidos por Muller y cols, que fue de un 26,2% y de un 5% en los casos de trasplante renal y hepático respectivamente [150]. Además, las complicaciones relacionadas con la cirugía de trasplante, también fueron el principal motivo de reingreso en UCI en el 2,6% de los pacientes. En el caso de los trasplantes pulmonares fue más frecuente la necesidad de prolongar la ventilación pulmonar; y al contrario al resto de pacientes, las principales causas de reingreso fueron episodios de insuficiencia respiratoria. Estos resultados también han sido similares a los publicados por Acuna

y cols. En pacientes con injerto pulmonar: los casos de reingreso por insuficiencia respiratoria fue de un 59% y los episodios de neumonía un 35% [183, 240, 241].

En tercer lugar, los episodios de infección motivaron el 4,2% de los ingresos. Estos resultados, son mejores, en comparación con un trabajo americano realizado por Trzeciak y cols, que registró un 12% de los ingresos en UCI de TOS causados por sepsis severa [155]. La principal limitación de la gran mayoría de estudios publicados en el contexto del paciente crítico, es que establecen los episodios de infección sobre un tipo específico de trasplante, especialmente trasplante renal por ser el injerto que se realiza con más frecuencia. Mouloudi y cols. registraron un 2,02 % de ingresos por infecciones en UCI en trasplantados renales [153] en contraste con otra publicación posterior, donde la infección motivó el ingreso en UCI hasta en un 40% de los ingresos [73]. La variabilidad de estos resultados está en relación con el tipo de seguimiento de los pacientes y el carácter retrospectivo de algunos trabajos.

En el análisis de adquisición nosocomial de los episodios de infección, **nuestro trabajo registró un total 213 episodios, lo que supuso el 41,7% de los pacientes TOS en las unidades de críticos.** Actualmente no hay estudios publicados con el registro específico de episodios de infección nosocomial en UCI en TOS. Se describen la epidemiología de las infecciones en población crítica, sin considerar la situación especial de inmunosupresión de los pacientes con TOS. En los años 90, Singh *et al.* registró tasas del 17,6% de los pacientes ingresados en una UCI quirúrgica durante 6 meses [242]; también la Unidad de Cuidados Postquirúrgicos de Cirugía Cardiovascular de nuestro hospital, registró un 9,9% de infecciones en los pacientes ingresados. Por tanto, los resultados obtenidos en nuestro estudio, son comparativamente más altos debido las condiciones especiales de inmunosupresión de esta población de pacientes, así como por el tipo de Unidad de Críticos en la que se ha realizado, puesto que más de la mitad fueron UCIs participantes fueron quirúrgicas o combinadas.

En la descripción de los principales síndromes infecciosos, la NAVM continúa siendo el cuadro más frecuente en el 37,5% de los casos, seguida de la infección intraabdominal en el 13,6%, el síndrome asociado al CMV en 9,8% y la BRC en el 9,3%.

Esta secuencia es similar a la publicada en el trabajo multicéntrico de unidades de cuidados críticos europeas, publicada por Vincent *et al* (Estudio EPIC). En esta publicación, la proporción de NAVM alcanzó un 46,9%, seguido de la infección urinaria y los episodios de bacteriemia con cifras de 17,6% y 12% respectivamente [243]. Otro estudio italiano posterior, mantiene cifras similares entre el 47%-40% de NAVM, 18%-20,4% en ITU y 12% en episodios de bacteriemia [244]. El registro más reciente realizado en UCIs de España (Estudio ENVIN), refleja una proporción algo menor de estos episodios con 31,4%, 38,5% y 12,1% en los casos de NAVM, ITU y BRC respectivamente [245].

De nuevo, en estas publicaciones no se contemplan las particularidades inmunológicas de los pacientes con TOS, especialmente durante el periodo más inmediato a la cirugía.

Respecto al **diagnóstico etiológico de los episodios de infección** y los síndromes más comunes, en nuestro trabajo se confirmó el diagnóstico en el 73% de los casos (77% bacterias, 20,5% hongos y 2,5% virus). El papel de las **bacterias de adquisición hospitalaria con resistencia a 2 o más familias de antimicrobianos (MDR bacteria)** representan uno de los problemas fundamentales en este escenario clínico; En nuestro caso en uno de cada cuatro pacientes (23,5%) con infección bacteriana está producido por estas bacterias. El estudio realizado en población con TOS en el hospital de Bellvitge de episodios de bacteriemia, estos microorganismos fueron los causantes del 19,6% de los episodios [246]. Recientemente se han publicado varias revisiones clínicas de sobre las técnicas de diagnóstico precoz, tratamiento y medidas de prevención de estos microorganismos en pacientes con TOS [247-249]. Uno de los aspectos cruciales en el manejo de estos microorganismos es la administración del antibiótico correcto así como las potenciales interacciones con

la inmunosupresión [250]; algunas publicaciones han demostrado el aumento en la mortalidad de los pacientes TOS 3,5 veces más en los casos en los que se administra una terapia inadecuada [229].

Un dato que nos gustaría destacar, es el cambio durante los últimos años en la etiología de los episodios de BRC. Los **microorganismos Gram negativos y los hongos, especialmente *Candida sp*** [92, 93] actualmente presentan una tendencia a aumentar su incidencia en un 8,9% y 14% respectivamente, en comparación a las bacterias Gram positivos; como consecuencia, las guías internacionales recomiendan incluir en la terapia empírica indicen antibióticos de amplio espectro [205].

Algunos factores como la mayor duración en la **estancia en UCI**, está clásicamente asociado a aumentar el riesgo de adquisición de infecciones. Las principales diferencias se observan cuando se analiza la localización del trasplante: en los pacientes con injerto torácico la mediana de estancia en UCI la estancia fue de 9 días, con una tasa de infección del 3% de los ingresos frente a 6 días de estancia en los pacientes con injertos abdominales con una mayor tasa de infección de un 9%. En el paciente crítico TOS, se han desarrollado estrategias para reducir la estancia en UCI, en relación con la extubación precoz (en las primeras 24 horas), y los métodos de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), logrando disminuir la tasa de infecciones graves hasta en un 15%. Además, otros trabajos realizados en pacientes con trasplante cardíaco emergente, demostró que si la estancia media en UCI se prolonga más de 10 días, la tasa de infección bacteriana alcanza el 27% [251, 252]. En nuestro trabajo, estas cifras están discretamente disminuidas con una mediana de estancia hospitalaria de 5.6 días (RIQ 4.2-6.4) y una tasa de infección del 12%.

Se registró una **mortalidad relacionada a la infección fue de un 8,7%**. En el caso de la NAVM, como síndrome más frecuente, la mortalidad alcanzó un 43% cuando la etiología del cuadro fue fúngica. Estos resultados son comparables con los datos publicados en la literatura en TOS, donde la mortalidad de los episodios de neumonía

por *Aspergillus spp.* o *Mucor spp.*, todavía alcanza el 60% en algunas series [60, 183, 253]. La identificación y diagnóstico precoces de los factores de riesgo para desarrollar episodios de infección fúngica invasora (IFI) en trasplantados, sigue siendo el principal reto en la práctica diaria para mejorar su manejo clínico.

Los datos referentes a la infección obtenidos en el estudio TRANSIC 02, son equiparables a los obtenidos en la encuesta previa realizada en el estudio retrospectivo; en este caso los episodios de infección nosocomial tuvieron lugar en el 44% de los ingresos en las unidades de críticos.

Uno de los factores con potencial asociación a la infección fueron los esquemas de inmunosupresión con Basiliximab. En la actualidad no está establecido el **esquema de inmunosupresión** más óptimo exento de riesgo para el desarrollo de infecciones [23]. Aunque la incidencia de las infecciones oportunistas graves relacionadas con la inmunosupresión inductora más clásica (OKT3, ATG o la azatioprina) ha disminuido, las cifras no son nada tranquilizadoras con una incidencia de 2% en candidiasis invasiva y un 0,1-2,4% en el caso de la aspergilosis invasiva(AI) [254].

En un estudio realizado en trasplantados renales en los que se comparaba la evolución posterior de los pacientes tras inducción con Basiliximab o ATG, el 21% de los pacientes con el segundo esquema, presentaron más significativamente más infecciones bacterianas [255]. Los pacientes TOS en los que se ha evaluado la eficacia y seguridad de fármacos monoclonales, son los trasplantados renales. La incidencia de episodios infecciosos oscila entre el 25% y 33%, siendo más habituales en los pacientes en los que se administra Daclizumab [256, 257].

En cuanto al **manejo de los episodios infecciosos**, nuestro estudio nos ha permitido evaluar dos aspectos: **el ajuste del esquema de tratamiento antimicrobiano en el 18% de los pacientes** y el retraso de la administración de la antibioterapia adecuada en el 26% de los episodios de infección. En el primer caso, la precocidad en la respuesta del laboratorio de Microbiología permite una mejorar la adecuación del tratamiento para los pacientes. La estrategia de de-escalar la terapia antiinfecciosa, ha sido evaluada en el escenario de las Unidades de Cuidados Intensivos por el grupo

de estudio andaluz de Garnacho y *col.* en que esta la aplicación precoz de esta estrategia tanto inicialmente como tras los resultados microbiológicos se asociaba con menor frecuencia a la mortalidad de los pacientes (OR 0,58 y 0,54 respectivamente) [258]. La segunda situación en el manejo de las infecciones, es **el motivo que retrasa el tratamiento antibiótico correcto en el 26% de los episodios**. Estas cifras son el resultado del retraso en el laboratorio de la identificación de los aislados clínicos. Por ello, consideramos cruciales tanto el conocimiento de los principales factores de riesgo de microorganismos patógenos, como la detección precoz en el laboratorio de patógenos oportunistas o bien por microorganismos con multirresistencia a antimicrobianos.

Actualmente, tanto los biomarcadores de infección fúngica invasora, el índice de colonización por *Candida spp*, las técnicas moleculares o los métodos de detección directa son las herramientas más útiles, que permiten descartar el uso de tratamiento antifúngico. Han demostrado un valor predictivo negativo de hasta el 99.8 %, teniendo en cuenta una prevalencia de candidemia entre un 5% y 10% [259-261].

En el caso de la identificación precoz de las cepas con multirresistencia, los métodos basados en proteómica (MALDI-TOF) han mejorado en la correcta y rápida identificación de los aislados para optimizar el manejo terapéutico [247].

Los resultados de nuestro estudio relacionados con **las medidas de prevención**, demostraron una menor frecuencia tanto en la tasa de infecciones como en los episodios de NAVM en las Unidades exclusivamente quirúrgicas (10 vs 22); además hubo una menor tasa mortalidad asociada a la infección en los centros en los que se disponía de habitaciones individuales en el postoperatorio inmediato de los pacientes con TOS. En este sentido, las publicaciones científicas aún no establece como recomendación específica el **aislamiento individualizado de los pacientes con TOS**, pero sí en los colonizados por microorganismos multirresistentes [262, 263], no obstante es crucial intensificar los esfuerzos en hacer cumplir las medidas de prevención habituales tal y como demuestra el trabajo realizado en subpoblación pediátrica con una reducción de la tasa de infección de forma significativa (4.9 /100 pacientes/día vs. 2.3 /100 pacientes/día; p 0.008) [264] .

En nuestro estudio, todas las unidades participantes mantienen un activo trabajo en equipo de constante colaboración con los equipos de Enfermedades Infecciosas; este factor ya ha demostrado mejorar la optimización de recursos hospitalarios, la adherencia a protocolos clínicos la mortalidad de los pacientes y en último término mejorar la relación entre las diferentes especialidades [265, 266]. El equipo multidisciplinar de trasplante cardiaco de una clínica norteamericana, tras implantar un programa de visitas regulares y reuniones del equipo multidisciplinar logró disminuir en un 85% el tiempo de evaluación global inicial de los pacientes, en un 37% la estancia hospitalaria y en un 33% el reingreso de los TOS trasplantados cardiacos [267].

Teniendo en cuenta la colaboración en los equipos de trasplante, consideramos necesarios los **refuerzos** tanto en los **protocolos de manejo de la infección en la población TOS y en los programas de medidas preventivas** en las instituciones para controlar la incidencia de infecciones especialmente por microorganismos portadores de multirresistencia [145, 268].

Consideramos que este estudio presenta las siguientes limitaciones:

- 1) El diseño multicéntrico del estudio, se asocia gran heterogeneidad de los centros participantes y del tipo de órgano trasplantado, especialmente en el aspecto epidemiología infecciosa y los protocolos en el manejo de la infección, por lo que es muy difícil pretender unificar los criterios para establecer líneas a seguir en el manejo de las complicaciones infecciosas. Todas las Unidades participantes en este estudio, se clasificaron como UCIs bien quirúrgicas o mixtas/combinadas. Sin embargo nos ha permitido contextualizar la situación de los centros trasplantadores en nuestro país y reforzar el trabajo y colaboración interdisciplinaria entre hospitales.
- 2) El carácter observacional del trabajo así como el corto periodo de tiempo durante el análisis prospectivo, no nos permite establecer de forma estadísticamente correcta para establecer potenciales factores de riesgo de la

infección nosocomial. Tampoco ha posibilitado la intervención ha sido posible mejorar los parámetros de adecuación del tratamiento antimicrobiano.

Con lo descrito anteriormente consideramos necesario potenciar estudios de mayor magnitud y potencia clínica, para poder intervenir en el establecimiento de protocolos de de actuación terapéutica específica y preventiva sobre las complicaciones infecciosas en la población con trasplante de órgano sólido.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con TOS representan un 3,6% de la población que requiere ingreso en Unidades de Cuidados Críticos en nuestros hospitales; durante el periodo inmediato tras la cirugía de trasplante la **infección nosocomial en esta población alcanza el 41-44%, siendo el síndrome más frecuente la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM).**
2. En un **23% de los episodios de infección** en TOS la etiología es un **microorganismo** que presenta algún mecanismo de **multirresistencia (MDR)**, por lo que es fundamental la identificación precoz de estos microorganismos para optimizar el uso del tratamiento antibiótico más adecuado.
3. **La etiología fúngica** de las infecciones en pacientes TOS sigue asociándose a una **elevada mortalidad del 40%**. El principal reto en la práctica clínica diaria es la identificación precoz de los factores de riesgo asociadas a la IFI y la disponibilidad de técnicas de diagnóstico precoz.
4. La colaboración multidisciplinaria del equipo multidisciplinario de trasplante, mejora marcadores de asistencia hospitalaria y favorece la optimización de recursos sanitarios. Las principales estrategias deben basarse en **establecer protocolos específicos de manejo terapéutico de las infecciones e incidir en el cumplimiento de los programas de prevención, especialmente el aislamiento en habitaciones individuales durante los primeros días de máxima inmunosupresión.**

V. ASISTENCIA AMBULATORIA DEL TOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA: INFLUENCIA DE LA INFECCION

III. ASISTENCIA AMBULATORIA DEL TOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA:

INFLUENCIA DE LA INFECCION

1. MATERIAL Y MÉTODOS

En relación al tercer objetivo de la tesis:

Evaluar la calidad de vida y la eficacia de las recomendaciones clínicas desde el punto de vista de la infección, en el proceso de donación- trasplante desde la inclusión en lista de espera hasta la intervención quirúrgica.

Para responder a este objetivo, se diseñó el siguiente estudio.

Lugar de estudio

El centro de referencia del estudio, el HGUGM, ha sido previamente definido en los apartados I.1.1 y II. 1.1.

1.1 Diseño del estudio

Durante un periodo de 3 meses se realizó un cuestionario telefónico dirigido tanto a pacientes adultos trasplantados de órgano sólido como a pacientes incluidos en lista de espera en nuestro centro, durante al menos 24 meses (Enero 2012-Enero 2014).

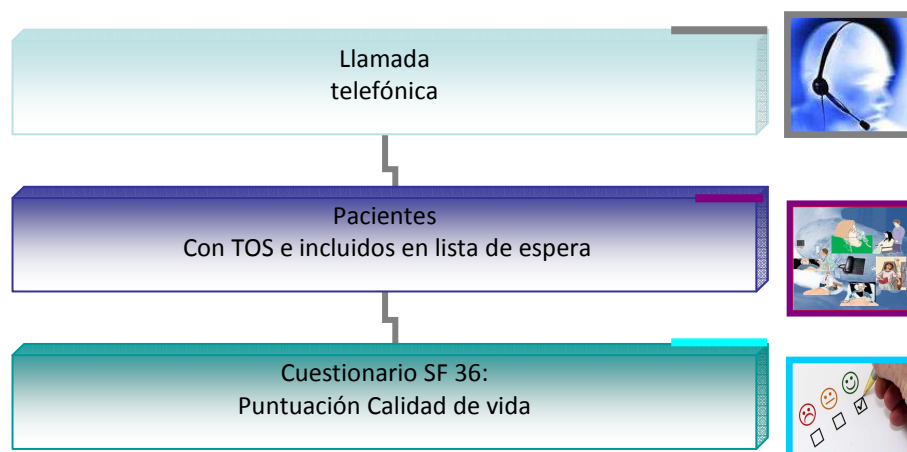


Figura 1: Diseño del estudio de calidad de vida de los pacientes TOS

1.2 Selección de la población de estudio

Durante el periodo de estudio el Servicio de Microbiología junto con la Coordinación de Trasplantes hospitalaria, revisó la actualización periódica semanal del listado de pacientes incluidos en lista de espera y de los excluidos de la misma por haberse realizado la cirugía de trasplante.

De esta forma se disponía de un registro actualizado de los pacientes participantes; La actividad trasplantadora del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) abarca trasplante hepático, cardíaco y renal.

Características de los pacientes:

- Pacientes trasplantados: Pacientes adultos (>18 años) TOS entre Enero de 2014 a 31 de Marzo de 2014.
- Pacientes en lista de espera: Pacientes adultos (> 18 años) incluidos en lista de espera entre 1 de Enero de 2012 a 31 de Marzo de 2014.
-

1.4 Cuestionario de salud y entrevista telefónica

La entrevista telefónica se estructuró de la siguiente forma:

- Se solicitó telefónicamente a los pacientes el consentimiento para responder las preguntas del cuestionario.
- Se les informó acerca del objetivo del estudio y del conocimiento de los médicos del hospital que realizan su seguimiento clínico habitualmente (Cardiología, Nefrología y Medicina del Aparato Digestivo).
- Se adaptó el cuestionario de salud percibida por el paciente (*Short form-36*). Esta encuesta consta de 10 preguntas. Se evalúan las siguientes ocho dimensiones del estado de salud: esfera y función física, función corporal (relacionada con el dolor), las esferas emocional y social, el estado mental, el grado de vitalidad y la valoración global de la salud general [239, 269]. Además se añadieron algunas variables clínicas y microbiológicas que se detallan en el siguiente apartado.

La puntuación mínima en cada apartado fue de 0 puntos y la máxima de 100 puntos. La puntuación global de cada paciente se obtuvo tras el sumatorio de la puntuación obtenida en cada apartado, dividida entre los ocho apartados considerados en la encuesta. **(Anexo 3).**

1.5 Variables clínicas y microbiológicas

1.5.1 Variables clínicas:

- Características demográficas: edad y sexo.
- Fecha de trasplante o fecha de inclusión en lista de espera
- Ingresos hospitalarios en el año previo (incluida la necesidad de hospitalización en UCI).
- Frecuencia de revisiones en consulta con los especialistas en trasplante: semanal, quincenal, mensual, trimestral, semestral.
- Medicación diaria requerida y tolerancia: número de pastillas.
- Efectos indeseables asociados a la medicación y cambios de dosis o de fármaco.
- Enfermedad de base fundamental relacionada con el motivo de inclusión en lista de espera o con el trasplante: tumor sólido, glomerulonefritis, nefropatía hipertensiva, enfermedad poliquística del adulto, cardiopatía dilatada, cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular, miocarditis fulminante, miocarditis aguda, hepatitis infecciosa, enfermedad de depósito hepático, hepatitis fulminante autoinmune u otras causas.
- Clasificación de la enfermedad de base Mc Cabe y Jackson [188].
- Índice de comorbilidad de Charlson [189].

1.5.2 Datos relacionados con los episodios infecciosos:

- Número de episodios infecciosos en el último año.
- Lugar de adquisición.

- Síndrome infeccioso y origen. Estos fueron clasificados de acuerdo a los criterios internacionales de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) [201-209].
- Necesidad de hospitalización.
- Terapia antimicrobiana y duración de la misma.
- Complicaciones infecciosas asociadas.

1.5.3 Variables microbiológicas:

- Determinación de anticuerpos IgGs en suero en el *screening* previo al trasplante frente a los siguientes microorganismos: Citomegalovirus (CMV), Virus de Ebstein Barr (VEB), virus Herpes Simplex (VHS), virus Herpes 6 (VH6), virus Herpes 8 (VH8), virus Varicela Zoster (VVZ), y Toxoplasma.
- Determinación de anticuerpos frente al virus inmunodeficiencia humana (VIH).
- Cuantificación anticuerpos frente a antígenos treponémicos a través de técnica de CLIA.
- Marcadores de hepatitis: determinación de anticuerpos totales (IgG e IgM) frente a virus de la hepatitis B (VHB) y de Ig G frente a virus de la hepatitis C (VHC).

1.6 Análisis estadístico

Las variables categóricas se analizaron a través de la prueba Chi-cuadrado (χ^2).

Las variables continuas que no mostraron distribución normal se analizaron a mediante el test U de Mann-Whitney mientras que en el caso de las variables con distribución normal se utilizó la prueba t- Student. Para realizar el análisis comparativo de las medianas se usaron test no paramétricos.

Para estudiar la asociación de los diferentes factores de riesgo se realizó el test de regresión logística binaria. Un valor de $P < 0,05$ fue considerado significativo.

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS (SPSS WIN 11 Package, versión 21.0, Chicago).

1.7 Aspectos éticos

El estudio fue aprobado y aceptado por el Comité Ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Asimismo fue clasificado por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) como Estudio observacional Post autorización con Otros Diseños diferentes al seguimiento prospectivo (EPA-OD). El trabajo de investigación se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales aceptadas en materia de investigación clínica y respetando todos los aspectos establecidos en la legislación vigente que se citan a continuación: 1) Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. 2) Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina. (Aprobado por el Consejo de Ministros el 19 de noviembre de 1996, firmado el día 4 de abril de 1997, publicado en el BOE de 20-X-99 y corregido según BOE de 11-XI-99).

Ley orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de Datos de Carácter Personal. .Real Decreto 1720/2007 de 21 de Diciembre.

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

2. RESULTADOS

2.1 Características demográficas de la población estudiada

Durante el periodo de estudio se realizaron 120 entrevistas telefónicas. Todos los pacientes a los que se llamó accedieron a participar y respondieron a las preguntas formuladas por el entrevistador.

Hubo un total de 95 paciente trasplantados (79%) y 25 pacientes incluidos en lista de espera (LE) activa (20,8%). La mayoría de los participantes fueron varones con una mediana de edad de 54 años (RIQ 21-80). Más de un 70% de los entrevistados tenía un soporte familiar adecuado para su situación clínica, ya fuese por estar casado o convivir con otros familiares (71,7%).

Desde el punto de vista laboral, los pacientes con trasplante cardiaco y hepático fueron los que más frecuente se encontraban inhabilitados para ejercer sus profesiones, con un 75% y 61% respectivamente. Respecto al nivel de formación a desde el punto de vista educativo los grupos se distribuyeron de forma prácticamente homogénea entre los pacientes con estudios de grado medio/superior y de educación básica respectivamente.

La mediana de tiempo desde la inclusión de los pacientes en lista de espera hasta la realización de la cirugía de trasplante fue de 6 meses (RIQ 0-42); los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal previa a trasplante renal fueron quienes presentaron un periodo más prolongado, con una mediana de 18 meses. **Tabla 1.**

CALIDAD DE VIDA E INFECCION EN PACIENTES
CON TRASPLANTE DE ORGANO SÓLIDO

Tabla 1 Características demográficas de los 120 pacientes incluidos en la entrevista

	Total 120 (%)	Pacientes en LE 25 (%)	Hepático 32 (%)	Renal 40 (%)	Cardiaco 23 (%)
Edad , mediana (RIQ)	54 (21-80)	54 (22-67)	51 (22-67)	52 (31-80)	60 (21-68)
Sexo					
Masculino	85 (70,8)	18 (72,0)	27 (84,4)	26 (65,0)	14 (60,9)
Femenino	35 (29,2)	7 (28,0)	5 (15,6)	14 (35,0)	9 (39,1)
Nivel educativo					
Graduación superior	59 (49,2)	10 (40,0)	15 (46,9)	20 (50,0)	14 (60,9)
Graduación media/escolar	61 (50,8)	15 (60,0)	17 (53,1)	20 (50,0)	9 (39,1)
Situación laboral					
Jubilado	13 (10,8)	2(8,0)	1 (3,1)	3 (7,5)	7 (30,4)
Incapacitado	76 (63,3)	19 (76,0)	24 (75,0)	19 (47,5)	14 (60,9)
Activo	24 (20,0)	2(8,0)	5 (15,6)	15 (37,5)	2 (8,7)
Desempleado	7 (5,8)	2(8,0)	2 (6,3)	3 (7,5)	0 (0,0)
Soporte familiar					
Casado/soporte familiar	86 (71,7)	17 (68,0)	25 (78,1)	29 (72,5)	15 (65,2)
Soltero o viudo	34 (28,3)	8 (32,0)	7 (21,9)	11 (27,5)	8 (34,8)
Mc Cabe					
Rápidamente fatal	10 (8,3)	1 (4,0)	4 (12,5)	0 (0,0)	5 (21,7)
Últimamente fatal	73 (60,8)	21 (84,0)	28 (87,5)	6 (15,0)	18 (78,3)
No fatal	37 (30,8)	3 (12,0)	0 (0,0)	34 (85,0)	0 (0,0)
Índice de Charlson corregido (mediana; RIQ)	4 (0-8)	4 (2-7)	4 (3-8)	3 (0-8)	3 (1-6)
Tiempo incluido en LE (meses; mediana, RIQ)	6 (0-42)	5 (1-24)	--	--	--
Tiempo desde el TOS (meses; Mediana, RIQ)	---		19 (2-44)	8 (0-19)	30 (2-60)

LE: Lista de espera; RIQ: Rango intercuartílico; TOS Trasplante de órgano sólido

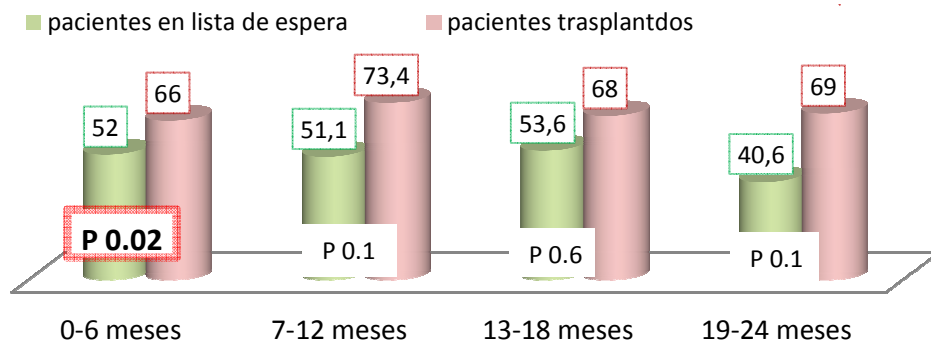


Figura 2. Comparativa de la puntuación la calidad de vida (SF 36)

En el análisis inicial entre los pacientes en lista de espera y los pacientes con TOS, se obtuvo una mejor puntuación total en el grupo de trasplantados. Además, la valoración fue significativamente mejor durante los primeros 6 meses tras la cirugía (66 ,5 puntos vs. 53,2 puntos; p 0,002). **Figura 2.**

Los pacientes en lista de espera, con peor situación clínica, acudieron a las revisiones periódicas semanales con más frecuencia (28% vs 9,5%; p 0,04); la gravedad clínica en estos casos, requirió tanto el ingreso hospitalario (24 %) como la asistencia en las Unidades de Crítico (12%), sobre todo en los pacientes en espera de injertos hepáticos. A esta situación, se añade la ansiedad que genera la espera del injerto, lo que condiciona: una peor adherencia a la medicación habitual (88% vs. 94,7%) y el empeoramiento de su enfermedad de base asociadas a mal pronóstico.

Respecto al grupo de pacientes ya trasplantados, la mejora en la calidad de vida, estuvo condicionada principalmente por el menor número de visitas ambulatorias, en las que se monitoriza la medicación inmunosupresora, los hábitos nutricionales y el riesgo de adquisición de infecciones. **Tabla 2.**

CALIDAD DE VIDA E INFECCION EN PACIENTES
CON TRASPLANTE DE ORGANO SÓLIDO

Tabla 2: Diferencias entre los pacientes incluidos en lista de espera (LE) y pacientes receptores de trasplante (TOS)

	LE 25 (%)	TOS 95 (%)	p
Edad (mediana, RIQ)	54 (22-67)	54(21-80)	0.9
Sexo Masculino	18 (72.0)	67 (70.5)	1
Comorbilidad de Mc Cabe			
Rapidamente fatal	1 (4.0)	9 (9.5)	0.6
Ultimamente fatal	21 (84.0)	52 (54.7)	0.01
No fatal	3 (12.3)	34 (35.8)	0.02
Índice de Charlson(mediana, RIQ)	3(2-7)	3 (0-8)	0.9
Índice de Charlson corregido(mediana, RIQ)	3(2-7)	4 (0-8)	0.9
Tiempo incluido en LE (meses; mediana, RIQ)	5 (1-24)	6 (0-42)	0.9
≥2Hospitalizaciones en el último año	6 (24)	12 (12.6)	0.2
Ingreso en UCI	3 (12)	8 (8.4)	0.6
Visitas y controles médicos			
Semanal	7 (28.2)	9 (9.5)	0.04
Quincenal	2 (8.3)	11 (11.6)	1
Mensual	10 (40.6)	22 (23.2)	0.1
Trimestral	6 (24.2)	27 (28.4)	0.8
Semestral	0 (0.0)	26 (27.4)	0.02
Medicación diaria			
Ingesta de ≥10 pastillas/día	8 (32.1)	52 (54.7)	0.07
Buena tolerancia y adherencia	22 (88.0)	90 (94.7)	0.3
Presencia de efectos secundarios	6 (24.2)	23 (24.2)	1
Medidas preventivas			
Vacunaciones	17 (76.6)	73 (76.8)	1
Control nutricional específico	21 (84.2)	92 (96.8)	0.03
Episodios infecciosos en el último año	4(16.0)	42 (44.2)	
ITU	3 (12.3)	17 (17.8)	0.01
ITR	1 (4.0)	19 (20)	1
ILQx	0 (0.0)	5 (5.2)	0.3
Bacteriemia	0 (0.0)	1 (1)	0.5
Otras localizaciones(incluida CMV)	0 (0)	8 (8.4)	0.3
≥2episodios infecciosos en el último año	2 (8.3)	11 (11.6)	1
Manejo de las infecciones			
Ingreso y ATB de amplio espectro ¹	4 (16.0)	20 (21.1)	0.7
SF-36 score (media±DE)	53.2 (±22.3)	66.5 (±16.1)	0.009

DE: Desviación estándar; ILQx: Infección del lugar de la cirugía; ITR: Infección del tracto respiratorio;

LE: Lista de espera; ITU: Infección del tracto urinario; RIQ: Rango intercuartílico.

2.2 Influencia de la infección en la calidad de vida percibida

Tras la entrevista a los pacientes se registraron un total de 54 episodios infecciosos, de los cuales 50 (92,6%) se desarrollaron en pacientes trasplantados, sobre todo en los primeros seis meses post-trasplante. Trece pacientes desarrollaron dos o más episodios infecciosos en el último años, dos de los cuales fueron pacientes en lista de espera. Los portadores de injertos renal y hepático fueron quienes desarrollaron más frecuentemente episodios infecciosos (52,2% y 43,7% respectivamente). **Figura 3.**

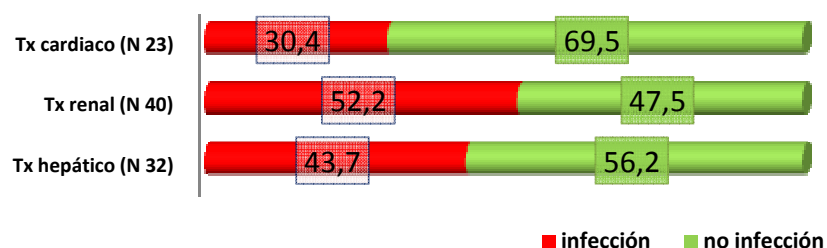


Figura 3. Porcentaje de pacientes con infección por tipo de trasplante

Los síndromes más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio 19/50 (38%) seguidos de las infecciones urinarias en 17/50 (34%), episodios de enfermedad por CMV en 6/50 (12%) y en 3/50 (6%) fueron infecciones del lugar de la cirugía. **Figura 4.**

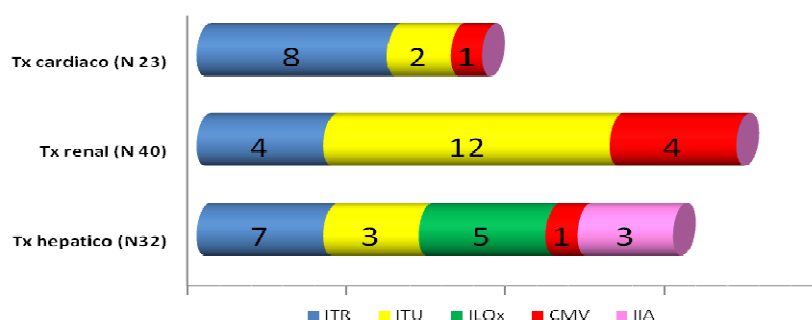


Figura 4. Distribución de los síndromes infecciosos

La hospitalización fue necesaria en el 21% de los TOS entrevistados para administrar antibioterapia parenteral y completar el estudio diagnóstico, sobre todo en pacientes tanto en espera como portadores de injerto hepático. Las principales complicaciones infecciosas graves se produjeron en 6 pacientes, 2 de los cuales eran pacientes en lista de espera con neumonía grave y 4 pacientes con trasplantes renal y hepático, en los que se produjeron dos casos de enfermedad intestinal por CMV y 2 episodios de infección del lugar de la cirugía.

Cuando se comparó la calidad de vida de los pacientes con y sin episodios de infección, la puntuación total de los pacientes sin infección fue mejor de forma significativa (82 puntos vs. 72,6 puntos; p 0,007); además la situación de la enfermedad de base en los fue peor, lo que les condicionó el riesgo de adquirir algún episodio infeccioso (p 0,003). Aunque no resultó ser estadísticamente significativos, la discordancia serológica CMV (*mismatch D+/R-*), fue mayor en los pacientes TOS infectados (21,4% vs. 7,5%; p 0,07). Además, los efectos adversos asociados a la medicación inmunosupresora también fueron más habituales en este grupo (33% vs 17%; p 0,09). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la edad, sexo, tener un injerto previo, la hospitalización previa ni en la tasa de pacientes con hipogammaglobulinemia. **Tabla 3.**

CALIDAD DE VIDA E INFECCION EN PACIENTES
CON TRASPLANTE DE ORGANO SÓLIDO

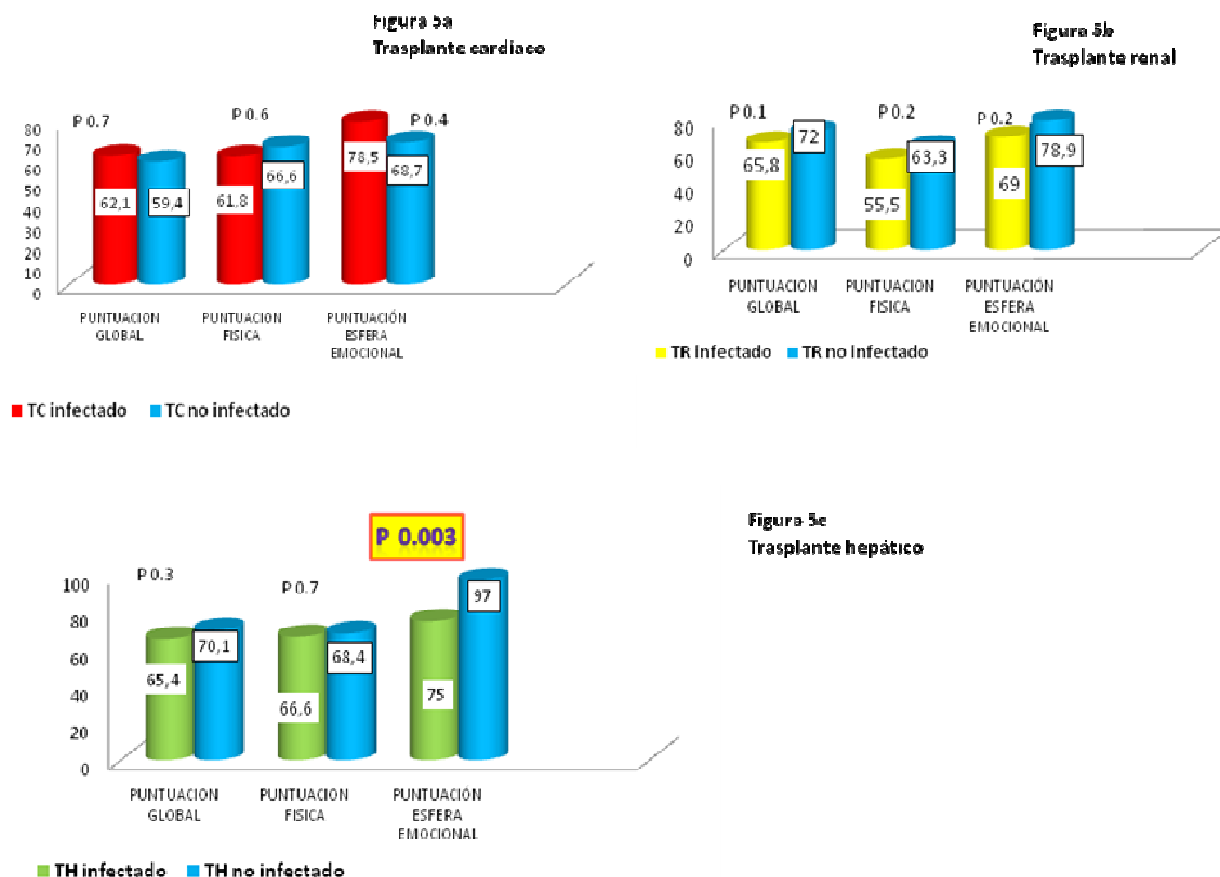
Tabla 3. Comparación entre pacientes TOS con y sin episodios de infección

	ITOS 42 (%)	No-ITOS 53 (%)	P
Edad (mediana, RIQ)	51,5 (22-77)	56 (21-80)	0,2
Sexo masculino	26 (62)	41 (77,4)	0,1
Mediana tiempo desde el Tx ,meses (RIQ)	9 (0-60)	18 (1-49)	0,1
Período post -trasplante			
1 ^{er} semestre	18 (43,0)	16 (30,2)	0,2
2 ^o semestre	7 (16,7)	6 (11,3)	0,5
3 ^o semestre	7 (16,7)	5 (9,4)	0,3
4 ^o semestre	4 (9,5)	2 (3,8)	0,4
>2 años	6 (14,3)	23 (43,4)	0,003
Mc Cabe 1	6 (14,3)	3 (5,7)	0,1
Mc Cabe 2	21 (50,0)	31 (58,5)	0,5
Mc Cabe 3	15 (35,7)	19 (35,8)	1
Ind. Charlson (median, RIQ)	4 (1-8)	4 (1-8)	0,09
Ind. Charlson corregido (mediana, RIQ)	4 (1-8)	3 (0-7)	0,03
≥2Hospitalizaciones en el último año	7 (16,7)	5 (9,4)	0,3
Ingreso en UCI	3 (7,1)	5 (9,4)	1
Trasplante previo	4 (9,5)	6 (11,3)	1
Medicación diaria			
Ingesta de ≥10 pastillas/día	24 (57,0)	28 (52,8)	0,6
Buena tolerancia y adherencia	40 (95,2)	50 (94,3)	1
Presencia de efectos secundarios	14 (33,3)	9 (17,0)	0,09
Protocolos clínicos			
Vacunaciones	31 (73,8)	42 (79,2)	0,6
Control dietético y nutricional específico	23 (54,8)	33 (62,3)	0,5
Discordancia serología CMV previa al trasplante	9 (21,4)	4 (7,5)	0,07
Hipogammaglobulinaemia (IgG<670 mg/dL)	8 (19,0)	12 (22,6)	0,8
Puntuación media global SF-36 score (±DE)	65,0 (±16,2)	67.7(±16,0)	0,4
Puntuación Esferas física y funcional (±DE)	65,9 (±12,2)	60.2 (±24,6)	0,1
Puntuación media Dolor (±DE)	94,05 (±19,7)	96.2 (±13,3)	0,5
Puntuación media Esfera emocional (±DE)	72.6 (±25,2)	82.0 (±26,1)	0,007

DE: Desviación estándar; ITOS: Pacientes infectados portadores de trasplante de órgano sólido

No ITOS: Pacientes no infectados con trasplante de órgano sólido; RIQ: Rango intercuartílico.

Comparación de la puntuación media de la calidad de vida de los TOS con y sin infección



En la evaluación del impacto de los episodios de infección en la calidad de vida percibida por los pacientes con TOS, la dimensión que claramente se vio influida fue la esfera emocional. El grupo de pacientes con trasplante hepático fue el que presentó peor puntuación del estado anímico y emocional. En esta ocasión, la mayoría de pacientes presentó episodios de reactivación de la hepatitis C, así como episodios de infección la herida quirúrgica de lenta evolución.

Todos ellos, precisaron tanto revisiones quirúrgicas repetidas, como controles ambulatorios frecuentemente. En esta situación ambulatoria, no se condicionaban la situación física ni funcional de los pacientes, pero su estado de ánimo.

Las **figuras 5 a, 5b y 5c**, compara la puntuación total del cuestionario de calidad de vida en pacientes con y sin infección por tipo de trasplante.

Cuando se realizó en análisis multivariable, el único factor asociado a la infección fue haber obtenido una puntuación baja en el apartado que evalúa la situación emocional de los pacientes con trasplante (OR 3,66; IC95% p 0,014). **Tabla 4.**

Por otro lado, cuanto mayor tiempo es el tiempo transcurrido desde el trasplante, se disminuye el riesgo para adquirir episodios de infección, ya que la inmunidad de los pacientes puede equipararse a la de cualquier otro paciente inmunocompetente (OR 0,21; IC95% 1,2-10,3 ; p 0.003).

Tabla 4.

Factores asociados a la infección en pacientes con TOS

Factor	OR	IC 95%	P
Baja puntuación de la esfera emocional (SF36)	3,6	1,2-10,3	0,01
Tiempo desde el TOS >2 años	0,21	0,078-0,603	0,03

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio revelan que los episodios infecciosos de los pacientes con TOS, a pesar de alterar puntualmente la situación emocional en los pacientes **no influyen de forma negativa en la calidad de vida global percibida** de esta población. En la mayoría de casos, después de los primeros seis meses desde la intervención, el factor infeccioso no supone un riesgo en la vida de estos pacientes. **Solo las infecciones recurrentes y la cronicidad en algunos casos**, condicionó el tratamiento infeccioso locales en trasplantados hepáticos y afectaron significativamente la situación emocional de los pacientes.

La medida de la calidad de la vida percibida por los pacientes se ha evaluado y estudiado ampliamente en la literatura durante las últimas dos décadas con el objeto de conocer factores de riesgo modificables. Hay pocos estudios realizados en lista de espera y con TOS. Uno de los primeros aspectos que influyen en el pronóstico de esta población es el grado de ayuda y **soporte familiar**. En nuestro estudio, tres cuartas partes de los pacientes entrevistados (71,7%), estaban casados o convivían con algún familiar cercano. Este dato ha demostrado mejorar el pronóstico a los cinco años de los pacientes con trasplante cardiaco, donde el 68% de la cohorte estudiada por estos autores, convivía con su cónyuge y la supervivencia mejoró hasta en un 89% frente a los que no tenían soporte familiar, con una mortalidad del 69% [270].

De la misma manera, este factor es determinante durante la recuperación postquirúrgica de los pacientes; también en trasplantados cardiacos, se ha confirmado que la recuperación postquirúrgica es más precoz en los pacientes que tienen un buen soporte familiar [271, 272]. Tras finalizar la entrevista la mayoría de los pacientes hicieron especial hincapié en el importante papel de la familia en la mejora de su calidad de vida. Asimismo, también es esencial garantizar la calidad en la formación de los pacientes por parte de los especialistas de los pacientes. En el programa de calidad de trasplante hepático confeccionado por la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) se

contempla la calidad asistencial recibida por los pacientes al programa de asistencia integral durante el procedimiento del trasplante [273].

Los **recursos socioeconómicos** de los pacientes y familiares que se enfrentan al proceso de trasplante, también son cruciales para una buena evolución posterior desde el punto de vista médico. En nuestro país la atención sanitaria está garantizada a todos los pacientes. Nuestra encuesta no analiza estrictamente la condición económica de los participantes, aunque si el nivel de estudios y su situación laboral: la distribución fue más o menos homogénea entre los pacientes con estudios de grado superior (49,2%) y educación básica (50,8%), mientras que más de la mitad de los entrevistados disponían de una prestación económica por incapacidad laboral (63,3%). El acceso a un sistema sanitario universal no está garantizado en muchos países. Un estudio estadounidense llevado en pacientes pediátricos con trasplante cardiaco, demostró que las situaciones más desfavorecidas económicamente, tienen claramente un doble impacto negativo en los episodios de rechazo y en el acceso a su tratamiento [274, 275]; tanto el rechazo del injerto, considerada en esta publicación, como los episodios infecciosos, son las complicaciones inmediatas que más afectan la morbilidad de los TOS, por lo que es fundamental promover la garantía del acceso sanitario a la mayor parte de estos pacientes.

Como era de esperar, nuestros resultados confirman la diferencia en la **percepción global de la calidad de vida de los pacientes TOS frente a los incluidos en lista de espera** para cirugía. En este último grupo, la expectativa por la llegada del injerto está influida directamente por el posible deterioro de la enfermedad indicativa de trasplante. En este contexto es importante considerar la frecuencia con la que se realizan las visitas y controles analíticos para completar el estudio de estos pacientes. En nuestra cohorte, un 40% de los pacientes en lista realizaban sus revisiones clínicas mensualmente.

La Sociedad Española de Nefrología, ha logrado mejorar la evaluación global de los pacientes en lista espera desde los Centros dializadores mediante la optimización de las herramientas diagnósticas, adherencia a los protocolos hospitalarios y acceso directo a las peticiones analíticas para evitar la frecuencia en los desplazamientos al área hospitalaria de los pacientes [276].

Ya que sólo el 16% de los candidatos a trasplante tuvieron algún episodio infeccioso, no evaluamos el impacto clínico de la infección sobre su percepción de salud en este grupo. La peor calidad de vida de los pacientes en lista de espera está condicionada básicamente por factores como en la gravedad de la enfermedad indicativa de trasplante [277].

En el Hospital de Córdoba, González-Padilla y *cols.* se registraron los procesos infecciosos en los candidatos a trasplante cardíaco. Hubo un 22,4% de los pacientes evaluados con infección siendo la más frecuente la infección respiratoria (48%) seguida de las infecciones de piel y partes blandas y diarrea infecciosa (16%) [278]. En este trabajo también demostró que la infección no se asocia a una mala evolución clínica en periodo precoz postrasplante, ni en la mortalidad. En nuestro estudio, dos de los pacientes presentaron cuadros graves de neumonía y requirieron ingreso hospitalario, con buena evolución clínica tras el alta a la espera de la cirugía de trasplante. Hemos de mencionar que un 76% de los pacientes ambulatorios entrevistados estaban a la espera de trasplante hepático, con una situación basal aceptable y sin casos de descompensación de la enfermedad de base. En el caso de los candidatos a trasplante cardíaco la descompensación de la enfermedad suele ser tan limitante que requiere el ingreso hospitalario e incluso la colocación e dispositivos de asistencia ventricular como puente al injerto [279].

En cuanto a los pacientes con trasplante entrevistados, nuestro estudio demuestra que los procesos infecciosos no afectan en la calidad de vida percibida, en los aspectos físico y funcional. En este punto se deben considerar algunos aspectos. En primer lugar, nuestros resultados demuestran que la

mayoría de **complicaciones infecciosas** de los pacientes entrevistados, se **manejan de forma ambulatoria** (84% y 80% de los pacientes en espera y ya trasplantados respectivamente). Hubo 42/95 (44%) pacientes TOS. De ellos, el 21% de los pacientes tuvieron complicaciones graves asociadas, necesitando ingreso hospitalario y antibioterapia parenteral. Con el objeto de mejorar estas cifras, consideramos necesario reflexionar sobre la correcta implantación de los protocolos de profilaxis, la estandarización de los métodos de *screening* microbiológicos e inmunológicos. Clásicamente, algunos factores en TOS como la discordancia serológica D/R frente a CMV, han demostrado estar asociados a episodios de infección grave tras el trasplante [280, 281].

En nuestro estudio, un 21% de los TOS con infección, tuvieron discordancia serológica frente a CMV (D+/R-), frente a un 7.5% en no infectados. Aunque en nuestros pacientes no se demuestra una clara asociación, continúa siendo necesario incluir esta determinación en el protocolo previo al trasplante. También serologías frente a virus hepatotropos, VIH y otras etiologías tanto bacterianas, y fúngicas atendiendo a la epidemiología local de cada centro. La asociación entre la hipogammaglobulinemia y el riesgo de adquirir infecciones graves o la elevada mortalidad en el trasplante precoz, también ha sido ampliamente estudiada [282]. La monitorización la hipogammaglobulinemia y otros marcadores inmunológicos, también deben estar protocolizadas desde el periodo inmediato a la cirugía.

En segundo lugar, aunque a valoración global de salud percibida por los pacientes encuestados no fue peor en los pacientes con infección, sí empeoró significativamente en la puntuación de la **esfera emocional**. Algunas publicaciones han prestado especial interés en los pacientes con trasplante hepático y recidiva de la hepatitis C, en los que la ansiedad y la depresión fueron los trastornos que más frecuentemente presentaron estos pacientes [283, 284]. En nuestro estudio un paciente con TxH presentó esta complicación infecciosa y tuvo una muy mala adherencia al tratamiento de la hepatitis.

Respecto a las infecciones del lugar de la cirugía en los pacientes con trasplante hepático, las situaciones de estrés emocional fueron más habituales, especialmente en las complicaciones infecciosas crónicas con una lenta evolución. En 4 pacientes (8,6%) con trasplante hepático, la herida quirúrgica se infectó por microorganismos muy patógenos (*P.aeruginosa* o *SAMR*). Requirieron repetidamente tanto drenaje quirúrgico, como terapia antibiótica de larga duración, lo que condicionó que la valoración de salud percibida en estos casos, empeorara significativamente en la esfera emocional (75 puntos vs. 97 puntos; $p < 0,002$). A este respecto, los datos epidemiológicos más recientes, revelan tasas de infección de herida quirúrgica en trasplantados considerablemente altas (0,1-0,8 episodios/trasplante) a pesar de los esquemas de profilaxis [107]. Otros autores han descrito cifras más altas en pacientes con trasplante hepático en el 37% de los casos [285].

Las principales limitaciones y fortalezas de este estudio podrían resumirse de la siguiente forma:

1. El carácter meramente descriptivo y el tamaño muestral. Un mayor periodo de estudio, así como el aumento poblacional de los pacientes hubiera permitido conocer más en profundidad los factores más comúnmente asociados a los procesos infecciosos tanto en los candidatos como en los receptores de TOS.
2. En ocasiones las encuestas implican invertir un tiempo considerable a los pacientes para su realización, lo que a veces dificulta conseguir una participación idónea. En nuestro caso, tras explicar a los pacientes la implicación hospitalaria y de sus médicos responsables la aceptación a la participación fue completa y muy bien aceptada.
3. Una de las fortalezas del trabajo es la utilidad y facilidad de realizar los estudios a través de una encuesta telefónica. Es una herramienta sencilla, útil y rápida para establecer una idea global de la calidad de vida percibida por la población de estudio.

CONCLUSIONES

1. La calidad de vida de los pacientes trasplantados es claramente mejor tras la intervención quirúrgica.
2. **La infección no es un factor asociado a peor calidad de vida global en los pacientes candidatos y receptores de TOS.**
3. **Las infecciones recurrentes y de evolución lentamente progresiva como las infecciones de herida quirúrgica y la reactivación del virus de la hepatitis C, afectan muy significativamente la esfera emocional de los pacientes con TOS, sobre todo en pacientes con trasplante hepático.**

VI. CONCLUSIONES

-
1. La fiebre en el paciente con TOS es todavía una causa importante de ingreso hospitalario y la principal etiología es la infecciosa.
 2. Un 12,5% de los episodios de fiebre cumplieron los criterios de fiebre de origen desconocido (FOD). Estos pacientes tuvieron una mayor estancia hospitalaria y un aumento en el consumo de los recursos sanitarios, incluido un importante uso inadecuado de antimicrobianos.
 3. En nuestro estudio el 19% procesos infecciosos se presentan sin fiebre, especialmente los causados por Citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis C y virus de varicela-zoster. En estos casos es fundamental considerar las presentaciones clínicas menos frecuentes causadas por este grupo etiológico así como los fármacos inmunosupresores.
 4. Los episodios de sepsis grave o fiebre de etiología no infecciosa no se asocian a mayor mortalidad en la población de trasplantados de órgano sólido.
 5. Los pacientes con TOS representan un 3,6% de la población que requiere ingreso en Unidades de Cuidados Críticos en nuestros hospitales; durante el periodo inmediato tras la cirugía de trasplante la infección nosocomial en esta población alcanza el 41-44%, siendo el síndrome más frecuente la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).
 6. En un 23% de los episodios de infección en TOS la etiología es un microorganismo que presenta algún mecanismo de multirresistencia (MDR), por lo que es fundamental la identificación precoz de estos microorganismos para optimizar el uso del tratamiento antibiótico más adecuado.

-
7. **La etiología fúngica** de las infecciones en pacientes TOS sigue asociándose a una **elevada mortalidad del 40%**. El principal reto en la práctica clínica diaria es la identificación precoz de los factores de riesgo asociadas a la IFI y la disponibilidad de técnicas de diagnóstico precoz.
 8. La colaboración multidisciplinar del equipo multidisciplinar de trasplante, mejora marcadores de asistencia hospitalaria y favorece la optimización de recursos sanitarios. Las principales estrategias deben basarse en **establecer protocolos específicos de manejo terapéutico de las infecciones e incidir en el cumplimiento de los programas de prevención, especialmente el aislamiento en habitaciones individuales durante los primeros días de máxima inmunosupresión.**
 9. En el proceso de donación-trasplante, la calidad de vida percibida por los pacientes está influida por múltiples factores tales como el posible empeoramiento de la enfermedad de base o los estados de ansiedad /nerviosismo por la llegada del injerto o la medicación inmunosupresora. Sin embargo **la infección no es un factor asociado a peor calidad de vida global percibida tanto en los pacientes candidatos como en receptores de TOS.**
 10. Las infecciones recurrentes y de evolución lentamente progresiva como las **infecciones de herida quirúrgica y la reactivación del virus de la hepatitis C, afectan muy significativamente la esfera emocional de los pacientes con TOS, sobre todo en pacientes con trasplante hepático.**

VII. ANEXOS

ANEXO 1**ESTUDIO FEVERSOT. TOS INGRESADOS HGUGM****PARTE 1. RELLENAR EN TODOS LOS PACIENTES**

Por favor rellene estos datos por cada paciente trasplantado de órgano sólido que ingrese en su Unidad.

Nº paciente _____

IDENTIFICACIÓN:

Iniciales Fecha de Nacimiento Edad: _____

NHC

Sexo ☐ 1: Varón ☐ 2: Mujer Fecha trasplante

ENFERMEDAD DE BASE PRINCIPAL

1: VIH 9: Metabólica
2: Neoplasia 10: Alérgica
3: Cardiovascular 11: Reumatológica
4: Respiratoria 12: Inmunológica
5: Gastrointestinal 13: Neurológica
6: Hepática 14: Nefrourológica
7: Hematológica 15: Psiquiátrica
8: Endocrina 16: Otras

Índice de Mc Cabe & Jackson

1: Rápidamente fatal (mortal < 2 meses)
2: Últimamente fatal (mortal en < 4 años)
3: No fatal

Comorbilidad de Charlson

Por favor **MARQUE TODOS** los problemas pertinentes

1 PUNTO (CADA UNA)	2 PUNTOS (CADA UNO)	3 PUNTOS	6 PUNTOS
Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca Enfermedad periférica Demencia EPOC Enfermedad el tejido conectivo Enfermedad ulcerosa Hepatopatía crónica leve Diabetes mellitus	Hemiplejia Enfermedad renal moderada/grave Diabetes con repercusión visceral Cualquier tumor maligno Leucemia Linfoma	Hepatopatía moderada/grave	Tumor sólido metastático SIDA

DATOS DEL TRASPLANTE

1) Características del trasplante ☐ 1: Electivo 2: Urgente

2) Tipo de trasplante ☐ 1: Cardíaco 2: Pulmonar 3: Hepático 4: Renal
5: Intestinal 6: Pancreático 7: Combinado

TRASPLANTE RENAL

☐ 1: Injerto simple 2: Injerto doble 3: Donante vivo 4: Donante cadáver

Motivo del trasplante

1: DM 2: GMN 3: Enfermedad poliquística 4: Nefritis intersticial crónica
5: Nefroangioesclerosis 6: Vascular 7: Autoinmune 8: No filiada 9: Otras

TRASPLANTE CARDIACO

Clase funcional NYHA: 1: clase I 2: clase II 3: clase III 4: clase IV
(Pre-trasplante)

Motivo del trasplante

1: Cardiopatía dilatada 2: Cardiopatía isquémica 3: Miocarditis fulminante
4: Miocarditis aguda 5: Otras

ASISTENCIA VENTRICULAR MECÁNICA (AVM): 1: SI 2: NO

Días de AVM

TRASPLANTE HEPATICO

Estadio CHILD 1: Estadio A 2: Estadio B 3: Estadio C MELD _____
(Pre-trasplante)

1: Injerto completo 2: Donante cadáver

Tipo de derivación biliar

1: Colédoco-colédoco 2: Colédoco-yeyuno 3: Hepático-yeyuno

Indicación del trasplante

1: Hepatocarcinoma 2: Cirrosis y sus complicaciones 3: FHF 4. Otras(metabólicas)

Etiología

1: Virus B, delta positivo 2: Virus B, delta negativo 3: Virus C 4: Alcohol 5: Autoinmune
6: Tóxico 7: Enfermedad depósito 8. Otras

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR ACTUAL: (marcar todos los que reciba)

1: Corticoides 2: Micofenolato/ácido micofenólico 3: Tacrolimus 4: Ciclosporina 5: Sirolimus 6: Everolimus 7: Azatioprina 8: OKT3
9: Basiliximab 10: Adalimumab 11. Otro

Si recibe corticoides, anotar la dosis total que recibe: _____

SEROLOGÍAS :

Donante

Receptor (+: 1,-: 2,desconocido: 0)

CMV

Toxoplasma

Otro

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA: (indique la que está recibiendo el paciente)

- Cotrimoxazol
- Valganciclovir

- Otro _____

RECHAZO DEL INJERTO EN EL ÚLTIMO MES:

G.1 RECHAZO agudo: ☐ 1: SI 2: NO

FECHA inicio _____

G.2 RECHAZO crónico: ☐ 1: SI 2: NO

FECHA inicio _____

Tratamiento del rechazo ☐ 1: Bolos de esteroides 2: Cambio de pauta inmunosupresora 3: Aumento de inmunosupresor
4: Otros

Evolución del rechazo ☐ 1: Córtrico sensible 2: Córtrico-resistente 3: Pérdida del injerto 4: Éxitus 5.Otros

MOTIVO DE INGRESO HOSPITALARIO:

Fecha ingreso en planta: ____/____/____

Servicio de ingreso: 1. Urgencias 2. Consulta 3. Programado 4. Hospital de día

Motivo(s) Ingreso Planta:

- 1: Retrasplante
2: Disfunción del injerto
3: Cirugía
4: Fiebre
5: Procedimiento diagnóstico
6: Choque
7: Insuficiencia respiratoria
8: Otros

☐

DATOS ANALÍTICOS MÁS IMPORTANTES al ingreso

Leucocitos: 1. Leucocitosis ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) 2. Leucopenia ($\leq 4000/\text{mm}^3$) 3. Normal

☐

Linfocitos: 1. Linfocitosis ($\geq 1500-4000/\text{mm}^3$) 2. Linfopenia ($< 1000/\text{mm}^3$) 3. Normal

☐

Hemoglobina 1. < 8.0 2. ≥ 8.0

☐

Plaquetas 1. Trombocitopenia (< 150.000) 2. Trombocitosis (> 450.000) 3. Normal

☐

Función renal : 1. $\text{ClCr} > 50-90 \text{ ml/min}$ 2. $\text{ClCr} 10 - 50 \text{ ml/min}$ 3. $\text{ClCr} < 10 \text{ ml/min}$

☐

Función hepática 1. Elevación 3 veces el límite superior normal 2. Normal

☐

Se hizo + especifique valor correspondiente

PCR ☐ ☐ _____

VSG ☐ ☐ _____

Procalcitonina: ☐ ☐ _____

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN EL MES PREVIO

☐

1: Si 2. No

Cuales:

1. CPRE; 2. Biopsia injerto; 3. Fibrobroncoscopia; 4. Proc. urológicos; 5. Proc. via biliar ; 6. Otros

BREVE RESUMEN DEL CUADRO CLINICO:

RELLENAR AL FINAL DEL INGRESO

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS:

	Se hizo	+	Resultado
- Fibrobroncoscopia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Tomografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- CPRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Biopsia de tejido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Resonancia magnética nuclear	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Gammagrafía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Ecocardiografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Aspirado médula ósea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Otro _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

INGRESO EN U.C.I.:

Si _____ No _____

ESTANCIA UCI (días):

Necesidad de ventilación mecánica

☐

Días de ventilación mecánica

Hemofiltración

☐

Manipulación quirúrgica

☐

Describir la cirugía _____

Transfusiones

Número unidades: [] _____ Plasma _____ Plaquetas _____

¿Ha cumplido criterios de sepsis durante su ingreso? GRAVEDAD MAXIMA:

SEPSIS:

1: SI
2: NO

Grado sepsis:

1: Sepsis
2: Sepsis Severa
3: Shock séptico
4. FMO

Sepsis: Dos o más de los siguientes signos: Temperatura >38°C ó < 36°C, Frecuencia cardíaca >90 lpm, Frecuencia respiratoria >20 rpm, Leucocitos >12,0 x106 ó < 4,0 x106 ó >0.10 cayados.

Sepsis severa: Sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión (acidosis láctica, alteración aguda del nivel de conciencia), hipotensión.

Shock séptico: Hipotensión secundaria a sepsis a pesar d la administración d flujos junto con alteraciones de la perfusión

FMO: Fallo de tres o más sistemas orgánicos durante un período de al menos 24 horas, como consecuencia de la bacteriemia.

ANTIBIÓTICOS RECIBIDOS en DDDs

DDDd recibidas

DDDd adecuadas

DDDd inadecuadas

DIAGNÓSTICO FINAL :

1. Infección documentada; 2. Infección sospechada; 3. Rechazo; 4. Malignidad; 5. Endocrinológica 6. Fiebre por medicamentos;
7. Post-transfusión; 8. Fiebre post-quirúrgica; 9. Fenómeno vascular; 10. Autoinmunidad
10. No establecido; 11. FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO (> 3 d de hospitalización con estudios adecuados) 12. Otros

Si causa medicamentosa señalar el fármaco implicado _____

¿Que prueba proporcionó el diagnóstico final? _____

EVOLUCIÓN: 1. Alta a casa; 2. Alta a hospital de día; 3. Alta a hospitalización domicilio; 4. Muerte no relacionada; 5. Muerte relacionada

Fecha alta o muerte: _____

Si muerte, especificar causa _____

COMENTARIO AL DIAGNÓSTICO FINAL

CHECK LIST DE DIAGNÓSTICO DE CUADRO FEBRIL EN PACIENTE TRASPLANTADO

1. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Se hizo + Resultado

HEMOCULTIVOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
ESTUDIO DE CATETER	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
UROCULTIVO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
CULTIVO (líquidos ordinariamente estériles)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
CULTIVO (biopsias de tejido)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Ag/PCR CMV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
PCR EBV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
<u>ESTUDIOS OTROS VIRUS</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
<u>DIAGNÓSTICO MOLECULAR</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

ESTUDIO MUESTRAS RESPIRATORIAS

Se hizo

+

Se hizo

+

Espuito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	BAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exudado nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	LBA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exudado nasofaríngeo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

ESTUDIO HECES

Se hizo

+

<i>C. difficile</i> (Tox, ctx, cultivo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rotavirus/Adenovirus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parásitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ESTUDIO MICOBACTERIAS

Se hizo

+

Se hizo

+

Sangre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PPD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Espuito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Quantiferon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(otras mx respiratorias)					
Otras muestras					

ESTUDIOS HONGOS (serológicos)

Se hizo

+

GALACTOMANANO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B-D GLUCAN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PCR PANFUNGICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antígeno criptocócico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SEROLOGIA (indique todas las realizadas)

Parvovirus B19
Virus hepatotropos (A,B,C,D,E)
CMV(IgM/IgG)
VIH

Bacterias atípicas
(Mycoplasma, Chamydia, Legionella)
Brucella
Borrelia
Coxiella

SEROLOGÍA (indique todas las realizadas)

Toxoplasma
Leishmania

2. ESTUDIOS INMUNOLOGICOS

AUTOINMUNIDAD

Se hizo +

☐ ☐

Cuál / Resultado

3. ESTUDIOS HORMONALES

Se hizo +

☐ ☐

Cuál / Resultado

Hormonas tiroideas (TSH, T3,T4)

Cortisol (Prueba de estimulación ACTH)

☐ ☐

4. ESTUDIOS ONCOLOGICOS

Se hizo +

☐ ☐

Cuál / Resultado

Marcadores tumorales

5. ESTUDIOS IMAGINOLÓGICOS

Se hizo +

☐ ☐

Cuál / Resultado

RX TÓRAX

TAC TÓRAX

☐ ☐

TAC ABDOMEN/ PELVIS

☐ ☐

TAC SNC

☐ ☐

RMN

☐ ☐

ECOGRAFÍA

☐ ☐

ESTUDIO VASCULAR

☐ ☐

ECOCARDIOGRAMA

☐ ☐

LEUCOSCAN

☐ ☐

ASPIRADO / BIOPSIA MÉDULA ÓSEA

☐ ☐

LCR

☐ ☐

ESTUDIO FEVERSOT. TOS INGRESADOS HGUGM

PARTE 2. RELLENAR POR CADA EPISODIO FEBRIL

IDENTIFICACION:

Nº paciente _____

NUMERO DEL EPISODIO:

CARACTERISTICAS DE LA FIEBRE:

- Fecha de inicio _____ Fecha defervescencia _____
- Número de días transcurridos entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico _____
- Lugar de adquisición: 1. comunidad; 2. Hospital; 3. Asociado asistencia sanitaria

FOCALIDAD CLINICA

1. Vía respiratoria superior; 2. Vía respiratoria inferior; 3. Tracto gastrointestinal; 4. Tracto genitourinario; 5. Intraabdominal;
6. Osteoarticular y tejidos blandos; 7. Sistema nervioso central; 8. Oftalmológico; 9. Sitio operatorio; 10. Cardiovascular.
11. No 12. Otra

DATOS ANALÍTICOS MÁS IMPORTANTES al inicio del episodio febril

Leucocitos: 1. Leucocitosis ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) 2. Leucopenia ($\leq 4000/\text{mm}^3$) 3. Normal

Linfocitos: 1. Linfocitosis ($\geq 1500-4000/\text{mm}^3$) 2. Linfopenia ($< 1000/\text{mm}^3$) 3. Normal

Hemoglobina 1. < 8.0 2. ≥ 8.0

Plaquetas 1. Trombocitopenia (< 150.000) 2. Trombocitosis (> 450.000) 3. Normal

Función renal : 1. $\text{ClCr} > 50-90 \text{ ml/min}$ 2. $\text{ClCr} 10 - 50 \text{ ml/min}$ 3. $\text{ClCr} < 10 \text{ ml/min}$

Función hepática 1. Elevación 3 veces el límite superior normal 2. Normal

Se hizo + especifique valor correspondiente

PCR _____

VSG _____

Procalcitonina: _____

BREVE RESUMEN DEL CUADRO CLINICO:

RELLENAR AL FINAL DEL INGRESO

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS:

	Se hizo	+	Resultado
- Fibrobroncoscopia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Tomografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- CPRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Biopsia de tejido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Resonancia magnética nuclear	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Gamagrafía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Ecocardiografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Aspirado médula ósea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Otro _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

INGRESO EN U.C.I.:

Si ____ No ____

ESTANCIA UCI (días):

Necesidad de ventilación mecánica

☐

Días de ventilación mecánica

Hemofiltración

☐

Manipulación quirúrgica

☐

Describir la cirugía _____

Transfusiones

Número unidades: [] _____ Plasma _____ Plaquetas _____

¿Ha cumplido criterios de sepsis durante su ingreso? Y GRAVEDAD MAXIMA:

SEPSIS:

☐

1: SI
2: NO

Grado sepsis:

☐

1: Sepsis
2: Sepsis Severa
3: Shock séptico
4. FMO

Sepsis: Dos o más de los siguientes signos: Temperatura >38°C ó < 36°C, Frecuencia cardíaca >90 lpm, Frecuencia respiratoria >20 rpm, Leucocitos >12,0 x10⁶ ó < 4,0 x10⁶ ó >0.10 cayados.

Sepsis severa: Sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión (acidosis láctica, alteración aguda del nivel de conciencia), hipotensión.

Shock séptico: Hipotensión secundaria a sepsis a pesar d la administración d flujos junto con alteraciones de la perfusión

FMO: Fallo de tres o más sistemas orgánicos durante un período de al menos 24 horas, como consecuencia de la bacteriemia.

Nota: si el diagnóstico es FEO debe asegurarse que están solicitados y realizados todos los estudios microbiológicos, radiológicos, inmunológicos, oncológicos y hormonales.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO (TAE) (antes de conocer la etiología)

1: SI 2: NO

☐

Antibiótico: _____ Antiviral: _____ Antifúngico: _____ Antiparasitario: _____

Número total de antimicrobianos: _____

Fecha de inicio _____ Fecha de fin _____

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DIRIGIDO (TAD)

1: SI 2: NO

☐

Fecha de inicio _____ Fecha de fin _____

ANTIBIÓTICOS RECIBIDOS en DDDs

DDDs recibidas

☐

DDDs adecuadas

☐

DDDs inadecuadas

☐

DIAGNÓSTICO FINAL :

☐

1. Infección documentada; 2. Infección sospechada; 3. Rechazo; 4. Malignidad; 5. Causa endocrina 6. Fiebre por medicamentos; 7. Post-transfusión; 8. Fiebre post-quirúrgica; 9. Fenómeno vascular; 10. Autoinmunidad; 11. No establecido; 12. FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO (> 3 d de hospitalización con estudios adecuados)

Si fiebre medicamentosa señalar el fármaco implicado _____

Comentario

Síndrome infeccioso

- 001 Infección no filiada
 002 Colonización
 003 Fiebre de origen desconocido filiada
 004 Infección diseminada
 005 Bacteriemia primaria
 006 Bacteriemia secundaria
 007 Infección tracto respiratorio superior
 008 Infección tracto respiratorio inferior
 009 Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)
 010 Peri/Miocarditis
 011 Endocarditis sobre válvula nativa
 012 Endocarditis sobre válvula protésica
 013 Infección intravascular
 014 Infección asociada a catéter
 015 Infección marcapasos
 016 Mediastinitis postquirúrgica
 017 Infección intraabdominal
 018 Peritonitis
 019 Hepatitis infecciosa
 020 Absceso hepático
 021 Infección urinaria
 022 Infección genital
 023 Infección herida quirúrgica
 024 Infección piel y tejidos blandos
 025 Osteomielitis
 026 Artritis séptica
 027 Infección prótesis articular
 028 Espondilodiscitis
 029 Meningitis
 030 Absceso cerebral
 031 Infección oftálmica
 032 Infección en territorio ORL
 033 Colangitis
 034 Otras

***Agente etiológico 1** (ver listado 1:etiología)

Agente etiológico 2

Agente etiológico 3

EVOLUCIÓN:

1. Alta a casa; 2. Alta a hospital de día; 3. Alta a hospitalización domicilio; 4. Muerte no relacionada; 5. Muerte relacionada

Fecha alta o muerte: _____

Si muerte, especificar causa _____

Listado1: Etiología del episodio infeccioso

001 Cultivo negativo	052 Rickettsia sp
002 Infección poimicrobiana	053 Otras bacterias
003 SAMS	054 Citomegalovirus
004 SAMR	055 VHH tipo 8
005 Staphylococcus coagulasa negativo(SCN)	056 VHH tipo 6
006 Streptococcus beta hemolítico grupo A	057 VVZ
007 Streptococcus agalactiae	058 VEB
008 Strptococcus pneumoniae	059 Virus influenza (gripe estacional)
009 Enterococcus faecalis	060 Virus H1N1 (gripe pandémica)
010 Enterococcus faecium	061 Virus parainfluenza
011 Streptococcus viridans	062 Adenovirus
012 Otros Streptococcus	063 VHA
013 Listeria sp	064 VHB
014 Rhodococcus equi	065 VHC
015 Otros bacilos positivos	066 VHD
016 N. gonorrhoeae	067 VHE
017 N. meningitidis	068 Otros virus
018 Otros cocos negativos	069 Candida albicans
019 Escherichia coli	070 Candida parapsilosis
020 Proteus sp	071 Candida glabrata
021 Klebsiella sp	072 Candida krusei
022 Enterobacter sp	073 Otras especies Candida
023 Serratia sp	074 Criptococcus neoformans
024 Salmonella sp	075 Otras levaduras
025 Aeromonas hydrophila	076 Aspergillus fumigatus
026 BLEA	077 Aspergillus niger
027 Otras enterobacterias	078 Aspergillus terreus
028 P. aeruginosa	079 Otras especies Aspergillus
029 Acinetobacter sp	080 Mucorales
030 Acinetobacter baumannii MR	081 Fusariosis
031 Stenotrophomonas maltophilia	082 Scedosporium sp
032 Otros bacilos gram negativos no fermentadores	083 Otros hongos filamentosos
033 Haemophilus sp	084 Pneumocystis jirovecii
034 Brucella sp	085 Toxoplasma spp
035 Legionella sp	086 Leishmania sp
036 Campylobacter sp	087 Tripanosoma sp
037 Otros bacilos bacilos gram negativos	088 Plasmodium sp
038 Treponema pallidum	089 Otros parásitos
039 Borrelia sp	
040 Bacteroides sp	
041 Clostridium sp	
042 Clostridium difficile	
043 Fusobacterium sp	
044 Otros anaerobios	
045 M. tuberculosis	
046 M. avium	
047 Otras micobacterias	
048 Nocardia sp	
049 Actinomyces sp	
050 Chlamydia sp	
051 Mycoplasma sp	

ANEXO 2.



Madrid 25 de Noviembre 2011

Querido amigo:

Como sabes el paciente trasplantado de órgano sólido (TOS) precisa ingresar en Unidades de Críticos en diferentes momentos del periodo post trasplante, tanto por complicaciones infecciosas como de otra naturaleza. Estos pacientes plantean problemas específicos a los facultativos de dichas unidades, tales como las interacciones medicamentosas, el diagnóstico diferencial de las infecciones con el rechazo o la alta frecuencia de microorganismos multi-resistentes en esta población.

Desgraciadamente, la información disponible en la literatura médica sobre este aspecto es muy escasa y a menudo, sesgada. La elevada tasa de trasplantes de nuestro país y la larga tradición de colaboración entre los distintos grupos de trabajo involucrados en la atención de estos pacientes (GESITRA, SEMICYUC, GTIPO, ONT, etc.) hace idóneo el escenario para la realización de los estudios que presentamos a continuación.

Nuestros proyectos, que hemos denominado estudios TRANSIC, tienen como objetivos fundamentales aclarar diferentes aspectos del tratamiento del TOS ingresado en Unidades de Críticos, prestando especial atención a la infección. Te proponemos participar en alguno o en ambos de los siguientes estudios:

- **ESTUDIO TRANSIC 01** que pretende aclarar mediante un sencillo estudio retrospectivo **la carga asistencial** que supusieron los pacientes **TOS en Unidades de Críticos españolas durante 2010** y cuáles fueron los principales motivos de ingreso. Obtendremos también información sobre las diferentes formas de colaboración que los especialistas de Microbiología/Enfermedades Infecciosas prestan en el tratamiento de estos pacientes en las UCIs.
- **ESTUDIO TRANSIC 02**, de carácter prospectivo, que se basará en la cumplimentación de un protocolo clínico cada vez que ingrese en la unidad de críticos un paciente trasplantado durante el periodo comprendido entre el 15-31 de Enero de 2012. Este estudio nos permitirá conocer con más **detalle las causas y momento de ingreso, las complicaciones que sufren estos pacientes y su evolución durante el ingreso.**

Prestaremos especial interés a aspectos de **seguridad del paciente que pudieran mejorarse** mediante unas recomendaciones fruto de nuestros datos (retrasos diagnósticos, fallos del tratamiento empírico, interacciones con los inmunosupresores, etc).

La recogida de datos se realizará a través del siguiente link:

<https://spreadsheets.google.com/viewform?formkey=dGEwZjc4bWRlZ0wtSjBOOEftcXczY3c6MQ>

Que abrirá los cuestionarios electrónicos (como alternativa excepcional los protocolos pueden enviarse por fax o correo ordinario).

Nos gustaría puntualizar que dos personas por institución y unidad se considerarán automáticamente co-autores de futuras publicaciones científicas derivadas de los estudios en que participen y que recibirán a la mayor brevedad posible la información completa de los datos obtenidos en los diferentes trabajos.

Si como deseamos puedes participar en este estudio te rogamos que nos envíes por correo electrónico o por fax la hoja de confirmación de vuestra participación.

Te agradecemos sinceramente la colaboración y esperamos que sea enriquecedora y fructífera.

Un abrazo

Dr. Emilio Bouza

Dra. Patricia Muñoz

Dra Alia Eworo

I. Datos Generales:

Jefe de Servicio:

Nombre:Apellidos:

Unidad:Hospital:

Dirección:

Ciudad: CP:.....

Teléfono: Fax:

Correo electrónico:.....

ENCUESTA REALIZADA POR:

(Por favor utilice letras mayúsculas)

Especialista en Cuidados Críticos

(Persona de contacto habitual)

Persona de contacto directo:

Nombre:Apellidos:

Unidad:Hospital:

Dirección:

Ciudad: CP:.....

Teléfono: Fax:

Correo electrónico:.....

II. Datos del HOSPITAL

1. Elija la opción que mejor define su hospital: 1: Hospital Universitario o de referencia 2: Hospital General 3: Hospital comarcal	<input type="text"/>
2. Su hospital es: 1: Público 2: Privado 3: Ambos	<input type="text"/>
3. Población que tiene asignada su hospital (Nº habitantes)	<input type="text"/>
4. Número de camas de su institución:	<input type="text"/>
5. Número total de ingresos en el año 2011 (>24 horas)	<input type="text"/>
6. Elija la opción que mejor defina su hospital: 1. Se realizan trasplantes 2. No hace trasplantes pero sí recibe pacientes trasplantados 3. No hace ni recibe trasplantes (Si la respuesta es 3. no participación en el presente estudio)	<input type="text"/>
7. En caso de que la respuesta anterior sea la opción 1 ó 2, determine el número trasplantes que realizó su hospital en el año 2011:	<input type="text"/>

III. Datos sobre su Unidad de Cuidados Críticos

8. Su UCI se define mejor como: 1: Médica 2: Quirúrgica 3: Mixta	<input type="text"/>
9. Nº de camas de su Unidad de Cuidados Intensivos:	<input type="text"/>
10. Nº de pacientes ingresados en el 2010 en su UCI:	<input type="text"/>
11. Estancia media de su Unidad (días):	<input type="text"/>
12. Mortalidad global de su Unidad (%):	<input type="text"/>

IV. Datos sobre pacientes TOS en su Unidad

13. Tipo de trasplante que atiende en su unidad:

- a. **Cardíaco** 1.SI ☐ 2. NO ☐ b. **Pulmonar** 1.SI ☐ 2.NO ☐ c. **Hepático** 1. SI ☐ 2. NO ☐
- d. **Renal** 1.SI ☐ 2. NO ☐ e. **Pancreático** 1.SI ☐ 2.NO ☐ f. **Intestinal** 1. SI ☐ 2. NO ☐
- g. **Combinado** 1.S ☐ 2. NO ☐

V. Manejo de la infección en pacientes TOS su Unidad de Cuidados Intensivos

14. Como definiría su Unidad, en el manejo de las infecciones del paciente trasplantado:

- 1: Existe una colaboración sistemática multidisciplinar para el manejo de las infecciones
2: La colaboración con otros especialistas se realiza de forma a ocasional
3: Habitualmente no se considera necesaria la participación de otros especialistas.
4: Le gustaría disponer de un especialista, pero no existe en su institución.

☐

15. ¿Existe un protocolo escrito específico para el cuidado de la infección del paciente TOS que ingresa en su Unidad?

1. SI
2. NO

☐

18. ¿Reciben los pacientes trasplantados medidas de aislamiento especiales?

1. SI
2. NO

☐

19. ¿Quién realiza la prescripción y control de los fármacos inmunosupresores de los TOS?

1. El especialista en Cuidados Críticos
2. El especialista de trasplante habitual

☐

VI. Ingresos y estancia según el momento postoperatorio en el año 2010 **Rellene un protocolo por cada ingreso de un TOS en su unidad**

1. Tipo de trasplante

1. Cardíaco 2. Renal 3. Hepático
4. Intestinal 5. Pancreático
6. Otro (especifique cuál) _____

2. Periodo en que ingresa

1. Postoperatorio inmediato
2. Entre 2 y 30 d postrasplante
3. > 30 d postrasplante

3. Días totales de estancia en la UCI

Causas principales de ingreso (no las complicaciones posteriores)

1. Cuidados postoperatorios habituales
2. Reingreso por complicaciones de la cirugía no infecciosas
3. Reingreso por complicaciones infecciosas

5. Muerte del paciente durante el ingreso

1. Sí 2. No

6. Episodios infecciosos de este TOS manejados en la unidad de críticos (de cualquier origen y lugar de adquisición) durante el año 2010:

Síndrome infeccioso	Número de episodios	Etiología (microorganismo o desconocido)	Mortalidad atribuible a la infección
Infección herida qx (incluidas infecciones órgano espacio)			
Infección intraabdominal (no considerada en el apartado anterior)			
Infección piel y partes blandas (no relacionada con la herida qx)			
Bacteriemia primaria			
Bacteriemia relacionada con el catéter (BRC)			
Infección del TRI (Traqueobronquitis, neumonía)			
Infección del tracto urinario			
Diarrea nosocomial			
Infección del SNC			
Otros procesos infecciosos			

Hoja de recogida de datos: TRANSIC 02

Por favor rellene estos datos por cada paciente trasplantado de órgano sólido que ingrese en su Unidad. N°
Hospital _____ N° paciente _____

IDENTIFICACIÓN:

Iniciales Fecha de Nacimiento Edad:
Sexo 1: Varón
2: Mujer Fecha trasplante

A) ENFERMEDAD DE BASE PRINCIPAL

- | | |
|---------------------|--------------------|
| 1: VIH | 9: Metabólica |
| 2: Neoplasia | 10: Alérgica |
| 3: Cardiovascular | 11: Reumatológica |
| 4: Respiratoria | 12: Inmunológica |
| 5: Gastrointestinal | 13: Neurológica |
| 6: Hepática | 14: Nefrourológica |
| 7: Hematológica | 15: Psiquiátrica |
| 8: Endocrina | 16: Otras |

Índice de Mc Cabe & Jackson

- 1: Rapidamente fatal (mortal < 2 meses)
2: Últimamente fatal (mortal en < 4 años)
3: No fatal

Comorbilidad de Charlson

Por favor señale cada una de las morbilidades y sume el resultado

1 PUNTO (CADA UNA)	2 PUNTOS (CADA UNO)	3 PUNTOS	6 PUNTOS(CADA UNA)
Infarto de miocardio, Insuficiencia cardiaca Enfermedad periférica, Demencia, EPOC, Enfermedad el tejido conectivo, Enfermedad ulcerosa, Hepatopatía crónica leve, Diabetes mellitus	Hemiplejia, Enfermedad renal moderada/grave, Diabetes con repercusión visceral, cualquier tumor maligno, Leucemia, Linfoma	Hepatopatía moderada/grave	Tumor sólido metastático SIDA

B) DATOS DEL TRASPLANTE: DONANTE

E.1 País de origen Edad: _____ Sexo 1: Varón
2: Mujer

1: Donante vivo
2: Donante a corazón parado

Causa de la muerte

- 1: Politraumatismo
2: Accidente vascular
3: Otras

E.2 Infección en el donante 1: SI
2: NO

Tipo de infección del donante

- 1: Pleuropulmonar
2: Colonización respiratoria
3: Bacteriemia
4: Endocarditis
5: Pielonefritis
6: Infección SNC
7: Infección intraabdominal
8: Otras

C) DATOS DEL TRASPLANTE: RECEPTOR

1) Fecha del trasplante -----/-----/-----

1. Electivo 2. Urgente

2) Tipo de trasplante

1: Cardíaco 2: Pulmonar 3: Hepático 4: Renal
5: Intestinal 6: Pancreático 7: Combinado

TRASPLANTE RENAL

1: Injerto simple 2: Injerto doble 3: Donante vivo 4: Donante cadáver

Motivo del trasplante

1: GMNF focal 2: GMNF IgA 3: Nefropatía lúpica 4: Nefropatía diabética
5: GMNF anti MB basal 6: GMNF MSG capilar 7: GMNF membranosa
8: GMNF tubulointersticial 9: Nefropatía hipertensiva 10: Poliquistosis 11: Otras

TRASPLANTE CARDIACO

Clase funcional NYHA: 1: clase I 2: clase II 3: clase III 4: clase IV
(Pre-trasplante)

Motivo del trasplante

1: Cardiopatía Dilatada 2: Cardiopatía isquémica 3: Miocarditis fulminante
4: Miocarditis aguda 5: Otras

ASISTENCIA VENTRICULAR MECÁNICA (AVM): 1: SI 2: NO

Días de AVM

TRASPLANTE HEPATICO

Estadio CHILD 1: Estadio A 2: Estadio B 3: Estadio C MELD____
(Pre-trasplante)

1: Injerto completo 2: Injerto parcial 3: Donante vivo 4: Donante cadáver

Motivo de trasplante

1: Virus B, delta positivo 2: Virus B, delta negativo 3: Virus C 4: Alcohol 5: Autoinmune
6: Tóxico 7: Enfermedad depósito 8: Fulminante 9: Tumor 10: Otras

Tipo de derivación biliar

1: Colédoco-colédoco 2: Colédoco-yeyuno 3: Hepático-yeyuno 4: Uso de tubo de Kher

TRASPLANTE PULMONAR

1: Unipulmonar 2: Bipulmonar 3: Cardiopulmonar 4: Otros

Motivo del trasplante

1: EPOC 2: Fibrosis pulmonar intersticial 3: Hipertensión pulmonar
4: Bronquiectasias 5: Fibrosis quística 6: Otros

TRASPLANTE PANCREATICO

1: Páncreas aislado 2: Páncreas-riñón 3: Islotes 4: Otros

Motivo del trasplante

1: Diabetes mellitus 2: Otras

D) TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR (últimos 3 meses. MARQUE CON UNA CRUZ)

Corticoides	<input type="checkbox"/>	Micofenolato	<input type="checkbox"/>	Tacrolimus	<input type="checkbox"/>
Ciclosporina:	<input type="checkbox"/>	Sirolimus	<input type="checkbox"/>	Everolimus	<input type="checkbox"/>
Azatioprina	<input type="checkbox"/>	Basiliximab	<input type="checkbox"/>	Adalimumab	<input type="checkbox"/>

E) SEROLOGÍAS: MARQUE CON UNA CRUZ en las casillas correspondientes)

SEROLOGÍA	DONANTE			RECEPTOR		
	+	-	¿?	+	-	¿?
CMV (Ig G)						
TOXOPLASMA (IgG)						
VEB						
VHS						
VVZ						
Sífilis						
VHB						
VHC						

- NEGATIVA + POSITIVA ¿? DESCONOCIDA

**F2. VACUNACIÓN DEL RECEPTOR:
(MARQUE CON UNA CRUZ)**

1: INFLUENZA ESTACIONAL	<input type="checkbox"/>	2: INFLUENZA EPIDÉMICA	<input type="checkbox"/>	3: VHB	<input type="checkbox"/>
4: VVZ	<input type="checkbox"/>	5: NEUMOCOCO	<input type="checkbox"/>	6: HAEMOPHILUS	<input type="checkbox"/>

G2. PROFILAXIS EL RECEPTOR: MARQUE CON UNA CRUZ

G1. PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

¿Ha recibido alguna profilaxis antibacteriana?	<input type="checkbox"/>	Indique cuál _____
¿Ha recibido alguna profilaxis antiviral?	<input type="checkbox"/>	Indique cuál _____
¿Ha recibido alguna profilaxis antifúngica?	<input type="checkbox"/>	Indique cuál _____
¿Ha recibido alguna profilaxis antiparasitaria?		Indique cuál _____

OBJETIVO 1. CONOCER EL MOMENTO DE INGRESO POSTRASPLANTE Y EL MOTIVO DE INGRESO
(Causa infecciosa vs. no infecciosa)

A) MOTIVO DE INGRESO HOSPITALARIO:

Fecha ingreso en planta:

Motivo(s) Ingreso Planta:

- 1: Retrasplante
- 2: Disfunción del injerto
- 3: Cirugía
- 4: Fiebre
- 5: Estudio diagnóstico
- 6: Parada cardiorrespiratoria
- 7: Insuficiencia respiratoria
- 8: Otros

B) PRINCIPAL MOTIVO DE INGRESO EN U.C.I:

Fecha ingreso en UCI

B.1 MOTIVO DE INGRESO NO-INFECCIOSO

- 1: Postoperatorio TX inmediato
- 2: Ictus
- 3: Insuficiencia respiratoria
- 4: Insuficiencia hepática
- 5: Rechazo del injerto
- 6: Hemorragia digestiva A/B
- 7: Síndrome coronario agudo
- 8: Coma
- 9: Shock
- 10: Sangrado postcirugía
- 11: Insuficiencia cardíaca congestiva
- 12: Insuficiencia renal
- 13: Parada cardiorrespiratoria
- 14: Otros

B.2 MOTIVO DE INGRESO INFECCIOSO

Síndrome infeccioso

- 1: Infección vías respiratorias superiores
- 2: Infección vías respiratorias inferiores
- 3: Endocarditis o infección foco endovascular
- 4: Infección del tracto genitourinario
- 5: Infección osteoarticular y de tejidos blandos
- 6: Infecciones intraabdominales
- 7: Infección diseminada
- 8: Infección el sistema nervioso central

***Agente etiológico 1**

Agente etiológico 2

Agente etiológico 3

Agente etiológico 4

**Indique todos los necesarios (Ver código anexo I)*

OBJETIVO 2. DESCRIBIR LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS ADQUIRIDAS EN UCI O CAUSANTES DEL INGRESO EN LA UNIDAD

POR FAVOR RELLENE ESTAS HOJAS POR CADA EPISODIO INFECCIOSO ADQUIRIDO EN LA UNIDAD

A) EPISODIO INFECCIOSO EN EL POSTOPERATORIO DE TRASPLANTE EN UCI

Episodio Nº

Fecha del episodio

1. INDICE DE GRAVEDAD:

APACHE II al ingreso en UCI

APACHE II al 3º día ingreso en UCI

2. TIPO DE INFECCIÓN

(CÓDIGO anexo II)

AGENTE ETIOLÓGICO

(CÓDIGO anexo I)

Fecha diagnóstico confirmatorio: ____/____/____

3. SEPSIS:

1: SI
2: NO

A) Grado sepsis:

1: Sepsis
2: Sepsis Severa
3: Shock séptico

B) TRATAMIENTO DE LA SEPSIS (marque con una cruz)

Inicio ATB primera hora de sospecha

Esteroides (dosis de insuficiencia suprarrenal)

Proteína C activa

Pauta de control estricto de glucosa (mantener < 140 mg/dl)

VM 10 ml/min

Hemofiltro o hemodiafiltración

Otros:

Sepsis: Dos o más de los siguientes signos: Temperatura >38°C ó < 36°C, Frecuencia cardíaca >90 lpm, Frecuencia respiratoria >20 rpm, Leucocitos >12,0 x10⁶ ó < 4,0 x10⁶ ó >0.10 cayados.

Sepsis severa: Sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión (acidosis láctica, alteración aguda del nivel de conciencia), hipotensión.

Shock séptico: Hipotensión secundaria a sepsis a pesar d la administración d flujos junto con alteraciones de la perfusión

Hoja de recogida de datos: TRANSIC 02

POR FAVOR RELLENE ESTAS HOJAS **POR CADA EPISODIO INFECCIOSO ADQUIRIDO EN LA UNIDAD**

4. Tratamiento ATB(s) Empírico (TAE)

1: SI
2: NO

Fecha de inicio:

Fecha final:

1: Monoterapia
2: Terapia combinada

Número de antimicrobianos _____

¿El TAE fue considerado apropiado según microbiología?

1: SI
2: NO

¿Se cambió el tratamiento antibiótico?

1: SI
2: NO

¿Cuál fue el principal motivo del cambio del TAE?

1: No cobertura antimicrobiana
2: Mala evolución clínica
3: Reacción adversa

5) Tratamiento antimicrobiano dirigido (TAD)

1: SI
2: NO

Fecha de inicio:

1: Monoterapia

2: Terapia combinada

Fecha final:

¿Pudo objetivarse la erradicación antimicrobiana?

Días de retraso de tratamiento antibiótico correcto

1: SI
2: NO

3: No evaluable

6) EVOLUCIÓN

ESTANCIA UCI (días):

Limitación del Esfuerzo Terapéutico:

1: SI
2: NO

EVOLUCIÓN TRAS ALTA DE UCI:

1: Vivo a los 3 meses
2: Vivo a los 6 meses
3: Vivo a los 12 meses
4: Exitus

OBJETIVO 3. EVALUAR LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO EN UCI

A) REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

1. ¿Ha precisado el paciente reintervención quirúrgica?

☐

1: SI 2: NO

Fecha:

Periodo postoperatorio:

☐

1. Periodo postoperatorio inmediato (<2 días)

2. Periodo postoperatorio (> 2 días ≤30 días)

3. Periodo postoperatorio (>30 días)

2. Motivo de la reintervención

1: Dehiscencia 2: Estenosis 3: Sangrado

☐

DATOS DE LA CIRUGÍA Y POSTOPERATORIO INMEDIATO:

Duración total (apertura-cierre) _____

Tiempo de isquemia caliente _____

Tiempo de isquemia fría _____

Duración extracorpórea _____

TRANSFUSIONES:

Nº concentrados de hematíes

Nº unidades de plasma

Nº unidades de plaquetas

VENTILACIÓN MECÁNICA

Tiempo de intubación (días)

fecha inicio:

fecha final:

Duración de drenajes (días)

fecha inicio:

fecha final:

Duración del sondaje vesical (días)

fecha inicio:

fecha final

B) RECHAZO DEL INJERTO EN EL ÚLTIMO MES:

D.1 RECHAZO agudo:

☐

1: SI 2: NO

FECHA inicio

D.2 RECHAZO crónico:

☐

1: SI 2: NO

FECHA inicio

Tratamiento del rechazo
Otros

☐

1: Bolos de esteroides 2: Cambio de pauta inmunosupresora 3: Aumento de inmunosupresor 4:

Evolución del rechazo

☐

1: Córtico sensible 2: Córtico resistente 3: Pérdida del injerto 4: Éxito

C) INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

¿Se ha producido algún tipo de interacción farmacológica de los antimicrobianos con los fármacos inmunosupresores del paciente?

☐

1: SI

2: NO

3: No evaluable

Especifique los fármacos implicados en la interacción farmacológica

Listado1: etiología del episodio infeccioso

- | | |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 001 Cultivo negativo | 052 Rickettsia sp |
| 002 Infección poimicrobiana | 053 Otras bacterias |
| 003 SAMS | 054 Citomegalovirus |
| 004 SAMR | 055 VHH tipo 8 |
| 005 Staphylococcus coagulasa negativo (SCN) | 056 VHH tipo 6 |
| 006 Streptococcus beta hemolítico grupo A | 057 VVZ |
| 007 Streptococcus agalactiae | 058 VEB |
| 008 Streptococcus pneumoniae | 059 Virus influenza (gripe estacional) |
| 009 Enterococcus faecalis | 060 Virus H1N1 (gripe pandémica) |
| 010 Enterococcus faecium | 061 Virus parainfluenza |
| 011 Streptococcus viridans | 062 Adenovirus |
| 012 Otros Streptococcus | 063 VHA |
| 013 Listeria sp | 064 VHB |
| 014 Rhodococcus equi | 065 VHC |
| 015 Otros bacilos positivos | 066 VHD |
| 016 N. gonorrhoeae | 067 VHE |
| 017 N. meningitidis | 068 Otros virus |
| 018 Otros cocos negativos | 069 Candida albicans |
| 019 Escherichia coli | 070 Candida parapsilosis |
| 020 Proteus sp | 071 Candida glabrata |
| 021 Klebsiella sp | 072 Candida krusei |
| 022 Enterobacter sp | 073 Otras especies Candida |
| 023 Serratia sp | 074 Cryptococcus neoformans |
| 024 Salmonella sp | 075 Otras levaduras |
| 025 Aeromonas hydrophila | 076 Aspergillus fumigatus |
| 026 BLEA | 077 Aspergillus niger |
| 027 Otras enterobacterias | 078 Aspergillus terreus |
| 028 Ps. Aeruginosa | 079 Otras especies Aspergillus |
| 029 Acinetobacter sp | 080 Mucorales |
| 030 Acinetobacter baumannii MR | 081 Fusariosis |
| 031 Stenotrophomonas maltophilia | 082 Scedosporium sp |
| 032 Otros bacilos gram negativos no fermentadores | 083 Otros hongos filamentosos |
| 033 Haemophilus sp | 084 Pneumocystis jirovecii |
| 034 Brucella sp | 085 Toxoplasma spp |
| 035 Legionella sp | 086 Leishmania sp |
| 036 Campylobacter sp | 087 Tripanosoma sp |
| 037 Otros bacilos Gram negativos | 088 Plasmodium sp |
| 038 Treponema pallidum | 089 Otros parásitos |
| 039 Borrelia sp | |
| 040 Bacteroides sp | |
| 041 Clostridium sp | |
| 042 Clostridium difficile | |
| 043 Fusobacterium sp | |
| 044 Otros anaerobios | |
| 045 M. tuberculosis | |
| 046 M. avium | |
| 047 Otras micobacterias | |
| 048 Nocardia sp | |
| 049 Actinomyces sp | |
| 050 Chlamydia sp | |
| 051 Mycoplasma sp | |

Listado 2: Diagnósticos de tipo de infección

- 001 Infección no filiada
- 002 Colonización
- 003 Fiebre de origen desconocido
- 004 Infección diseminada
- 005 Bacteriemia primaria
- 006 Bacteriemia secundaria
- 007 Infección tracto respiratorio superior
- 008 Infección tracto respiratorio inferior
- 009 Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM)
- 010 Peri/Miocarditis
- 011 Endocarditis sobre válvula nativa
- 012 Endocarditis sobre válvula protésica
- 013 Infección intravascular
- 014 Infección asociada a catéter
- 015 Infección marcapasos
- 016 Mediastinitis postquirúrgica
- 017 Infección intraabdominal
- 018 Peritonitis
- 019 Hepatitis infecciosa
- 020 Absceso hepático
- 021 Infección urinaria
- 022 Infección genital
- 023 Infección herida quirúrgica
- 024 Infección piel y tejidos blandos
- 025 Osteomielitis
- 026 Artritis séptica
- 027 Infección prótesis articular
- 028 Espondilodiscitis
- 029 Meningitis
- 030 Absceso cerebral
- 031 Infección oftálmica
- 032 Infección en territorio ORL
- 033 Otras

Calidad de vida de pacientes trasplantados de órgano sólido e infección

Anexo 3.

Cuestionario telefónico

Número de Identificación

A. DEMOGRÁFICOS /

1. Número de historia clínica:

2. Fecha de nacimiento: __/__/__

3. Edad

Sexo (0: varón; 1: mujer)

B. DATOS CLÍNICOS

4. Enfermedad de base fundamental

Neoplasia	SI	NO
VIH	SI	NO
Cardiovascular	SI	NO
Respiratoria	SI	NO
Trasplante	SI	NO
Gastrointestinal	SI	NO
Hematológica	SI	NO
Neurológica	SI	NO
Endocrina	SI	NO

5. Enfermedad de base*** (clasificación de McCabe y Jackson):

- 1. Rápidamente mortal** (muerte esperada en menos de 2 meses)

2. Últimamente mortal (muerte esperada en menos de 4 años)

3. No fatal (no se espera la muerte en los próximos 4 años)

***** NO CONSIDERAR EL EPISODIO SINO LA ENFERMEDAD DE BASE**

6. Índice ponderado de co-morbilidad [189]

1 PUNTO (CADA UNA)	2 PUNTOS (CADA UNO)	3 PUNTOS	6 PUNTOS
Infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca Enfermedad periférica Demencia EPOC, DM Enfermedad el tejido conectivo Enfermedad ulcerosa Hepatopatía crónica leve	Hemiplejía Enfermedad renal moderada/grave Diabetes con repercusión visceral Cualquier tumor maligno Leucemia Linfoma	Hepatopatía moderada/grave	Tumor sólido metastático SIDA

Calidad de vida de pacientes trasplantados de órgano sólido e infección

C. DATOS RELACIONADOS CON EL TRASPLANTE: CALIDAD DE VIDA

7. Fecha de inclusión en lista de espera de trasplante: ____/____/____
8. Fecha de Tx: ____/____/____
9. ¿Cuánto tiempo lleva en lista de espera?(meses) _____
10. Tipo de trasplante
 Cardíaco ☐ 0: NO; 1: SÍ Hepático ☐ 0: NO; 1: SÍ Renal 0: NO; 1: SÍ ☐
11. ¿Es su primer trasplante? 0: NO; 1: SI ☐
12. ¿Cuánto tiempo lleva con el trasplante actual? _____
13. ¿Cuántos ingresos ha tenido en el último año? _____
14. ¿Ingreso en la UCI? 0: NO; 1: SÍ ☐
15. ¿Ha requerido acudir al hospital de día? 0: NO; 1: SI ☐
16. ¿Cada cuánto tiempo acude a sus revisiones?(analítica, consulta médica)
- | | | |
|------------------|--------------|--------------------------|
| Cada semana | 0: NO; 1: SI | <input type="checkbox"/> |
| Cada dos semanas | 0: NO; 1: SI | <input type="checkbox"/> |
| Cada mes | 0: NO; 1: SI | <input type="checkbox"/> |
| Cada 3 meses | 0: NO; 1: SI | <input type="checkbox"/> |
| Cada 6 meses | 0: NO; 1: SI | <input type="checkbox"/> |
17. ¿Cuántas pastillas toma? _____
18. ¿Le han pautado recientemente alguna medicación nueva? 0: NO ;1: SI ☐
19. ¿Tiene algún problema para cumplir con la pauta de medicamentos? 0: NO ;1: SI ☐
20. ¿Qué tal ha tolerado el cambio de medicación? 0: MAL; 1: BIEN ☐
21. ¿Padece frecuentemente alguna molestia gastrointestinal, cutánea o a otro nivel por su medicación habitual? 0: NO; 1: SI ☐

Calidad de vida de pacientes trasplantados de órgano sólido e infección

D. CAPACIDAD FUNCIONAL Y ESTADO EMOCIONAL

22. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos/moderados?**, (Ejemplos: correr, levantar objetos pesados o como mover una mesa, pasar la aspiradora)

0: NO; 1: SI

☐

23. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo?**

0: NO; 1: SI

☐

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de **vitalidad?**

Siempre

☐

0: NO; 1: SÍ

Algunas veces

☐

0: NO; 1: SÍ

Nunca

☐

0: NO; 1: SÍ

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy **nervioso?**

Siempre

☐

0: NO; 1: SÍ

Algunas veces

☐

0: NO; 1: SÍ

Nunca

☐

0: NO; 1: SI

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan **bajo de moral** que nada podía animarle?

Siempre

☐

0: NO; 1: SÍ

Algunas veces

☐

0: NO; 1: SÍ

Nunca

☐

0: NO; 1: SÍ

E. ACTIVIDAD LABORAL Y HABITOS

27. Profesión _____

28. Número de bajas laborales en el último año _____

29. ¿Actualmente ejerce su profesión?

0: NO; 1: SI

☐

30. ¿Ha tenido cambiar sus hobbies o aficiones?

0: NO; 1: SI

☐

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

0: NO; 1: SI

☐

32. ¿Ha realizado recientemente algún viaje a zonas con alto riesgo de infección?

0: NO; 1: SI

☐

33. ¿Ha recibido algún tipo de consejos higiénico sanitarios por escrito?

MASCOTAS

0: NO; 1: SI

☐

PREPARACION ALIMENTOS

0: NO, 1: SI

☐

CUIDADOS ESPECIALES

0: NO; 1: SI

☐

PLANTAS

0: NO; 1: SI

☐

Calidad de vida de pacientes trasplantados de órgano sólido e infección

F. MICROBIOLOGÍA: Consultas y episodios infecciosos

24. ¿Le han realizado o citado las pruebas analíticas de *screening* de Microbiología?

SEROLOGÍA	DONANTE			RECEPTOR		
	+	-	¿?	+	-	¿?
CMV (Ig G)						
TOXOPLASMA (IgG)						
VEB						
VHS						
VVZ						
Sífilis						
VHB						
VHC						
VIH						

- NEGATIVA + POSITIVA ¿? DESCONOCIDA

34. VACUNACIÓN

1: INFLUENZA ESTACIONAL	<input type="checkbox"/>	2: INFLUENZA EPIDÉMICA	<input type="checkbox"/>	3: VHB	<input type="checkbox"/>
4: VVZ	<input type="checkbox"/>	5: NEUMOCOCO	<input type="checkbox"/>	6: HAEMOPHILUS	<input type="checkbox"/>

G. DATOS EPISODIOS INFECCIOSOS

35. Número de episodios infecciosos en el último año _____

36. Lugar de adquisición Comunitaria ☐ Nosocomial ☐ ASA ☐

37. Tipo de episodio infeccioso

Infección respiratoria	<input type="checkbox"/>	0: NO; 1: SÍ
Infección urinaria	<input type="checkbox"/>	0: NO; 1: SÍ
Infección de herida	<input type="checkbox"/>	0: NO; 1: SÍ
Otras (descripción)	<input type="checkbox"/>	0: NO; 1: SÍ _____

Calidad de vida de pacientes trasplantados de órgano sólido e infección

38. ¿Acudió a su MAP? ☐ 0: NO; 1: SÍ

39. ¿Acudió al hospital de Día? ☐ 0: NO; 1: SÍ

40. ¿Tuvo que ingresar en el hospital? ☐ 0: NO; 1: SÍ Tiempo de estancia (días) ____

41. Le pauto ATB ☐ 0: NO; 1: SÍ Tiempo de tratamiento (días) ____

F. EVOLUCIÓN

42. ¿Desarrollo alguna complicación asociada al episodio infeccioso?

Tipo de complicación:

☐

0: NO; 1: SÍ

Última fecha de seguimiento: ____/____/____

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIVLIOGRAFIA

1. Linden, P.K., *History of solid organ transplantation and organ donation*. Crit Care Clin, 2009. **25**(1): p. 165-84, ix.
2. Murray, J.E., J.P. Merrill, and J.H. Harrison, *Renal homotransplantation in identical twins*. 1955. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(1): p. 201-4.
3. Culebras, J.M., *El primer trasplante de riñón con éxito*, in *Nefro Plos*. 2008. p. 60-61.
4. <http://www.ont.es/home/Paginas/ElModeloEspanol.aspx>, *El modelo español*
5. Matesanz, R., *INTERNATIONAL FIGURES ON DONATION AND TRANSPLANTATION - 2011*. NEWSLETTER TRANSPLANT, 2012. **Vol. 17** (1): p. 1-92.
6. Matesanz, R., et al., *Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken?* Transpl Int, 2011. **24**(4): p. 333-43.
7. Mendes, K.D., et al., *[Information needs of liver transplant candidates: the first step of the teaching-learning process]*. Rev Gaucha Enferm. **33**(4): p. 94-102.
8. Lopez-Benages, E., *[Construction of a questionnaire to assess the knowledge of patients on the waiting list for liver transplantation: A pilot study.]*. Enferm Clin.
9. Ammirati, E., et al., *Levosimendan reverted severe pulmonary hypertension in one patient on waiting list for heart transplantation*. Int J Cardiol.
10. Frohlich, G.M., et al., *Prophylactic implantable cardioverter defibrillator treatment in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation*. Heart. **99**(16): p. 1158-65.
11. Ferreira, L.G., et al., *Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation*. Nutr Hosp. **28**(3): p. 914-9.
12. Prie, D., et al., *Plasma fibroblast growth factor 23 concentration is increased and predicts mortality in patients on the liver-transplant waiting list*. PLoS One. **8**(6): p. e66182.
13. Roman, A., et al., *The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients*. Transplant Rev (Orlando). **28**(2): p. 84-91.
14. Ruiz, P., *How can pathologists help to diagnose late complications in small bowel and multivisceral transplantation?* Curr Opin Organ Transplant. **17**(3): p. 273-9.
15. Orlando, G., *Finding the right time for weaning off immunosuppression in solid organ transplant recipients*. Expert Rev Clin Immunol. **6**(6): p. 879-92.
16. Roussel, M.G., et al., *Improving recovery time following heart transplantation: the role of the multidisciplinary health care team*. J Multidiscip Healthc, 2013. **6**: p. 293-302.

17. Bueno, E.M., J.R. Diaz-Siso, and B. Pomahac, *A multidisciplinary protocol for face transplantation at Brigham and Women's Hospital*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011. **64**(12): p. 1572-9.
18. Fonouni, H., et al., *The role of an interdisciplinary transplant team on living donation kidney transplantation program*. Transplant Proc. **42**(1): p. 137-40.
19. Ladner, D.P., et al., *NUTORC-a transdisciplinary health services and outcomes research team in transplantation*. Transl Behav Med. **2**(4): p. 446-458.
20. LaRocco, M.T. and S.J. Burgert, *Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation*. Clin Microbiol Rev, 1997. **10**(2): p. 277-97.
21. Len, O., et al., *Donor infection and transmission to the recipient of a solid allograft*. Am J Transplant, 2008. **8**(11): p. 2420-5.
22. Fishman, J.A., *Transplantation microbiology: an evolving pillar of transplant care*. Am J Transplant, 2009. **9**(2): p. 249-50.
23. Fishman, J.A., *Opportunistic infections--coming to the limits of immunosuppression?* Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. **3**(10): p. a015669.
24. Fishman, J.A., et al., *Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo*. Clin Transplant, 2007. **21**(2): p. 149-58.
25. Perez, J.L., *[Monitoring techniques in cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients]*. Enferm Infecc Microbiol Clin. **29 Suppl 6**: p. 18-23.
26. Perez, J.L., et al., *[Microbiology of transplants]*. Enferm Infecc Microbiol Clin. **29**(9): p. 683-90.
27. Perez, J.L. and T. Pumarola, *[The microbiology laboratory: a key participant in transplantation]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2007. **25**(4): p. 270-84.
28. Mackowiak, P.A., et al., *Concepts of fever: recent advances and lingering dogma*. Clin Infect Dis, 1997. **25**(1): p. 119-38.
29. Wunderlich, C.A., *Temperature on diseases: a manual on medical thermometry*. Das Verhalten der Eigenwaerme in Krankheiten, 1868. **49**.
30. Osler, W., *Principles and Practice of Medicine*. New York: Appleton, 1892.
31. Dinarello CA, W.S., *Pathogenesis of fever*. Principles and Practice of infectious diseases. 3rd ed. Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. New York: Churchill Livingstone, 1990: p. 462-7.
32. Howell, T.H., *Normal temperatures in old age*. Lancet, 1948. **1**(6501): p. 517.
33. Petersdorf, R., *Hypothermia and hypothermia*. In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al., eds. Harrison principles of internal medicine. 12 th ed. New York: McGraw-Hill., 1991: p. 2194-200.
34. Woodward, T.E., *The fever pattern a a clinical diagnostic aid*. . Fever: basic mechanisms and management. Mackowiack PA, ed. New York: Raven Press, 1991(71-82).
35. Chang, F.Y., et al., *Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents*. Clin Infect Dis, 1998. **26**(1): p. 59-65.

36. Singh, N., et al., *Fever in liver transplant recipients in the intensive care unit*. Clin Transplant, 1999. **13**(6): p. 504-11.
37. Peterson, P.K., et al., *Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital*. Am J Med, 1981. **71**(3): p. 345-51.
38. Bui, K.T., et al., *Extended Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infection in Heart and Lung Transplant Recipients and in Mechanical Circulatory Support Recipients*. Transplantation.
39. Patel, G., M.M. Rana, and S. Huprikar, *Multidrug-Resistant Bacteria in Organ Transplantation: An Emerging Threat with Limited Therapeutic Options*. Curr Infect Dis Rep.
40. Patel, G. and D.R. Snyderman, *Vancomycin-resistant Enterococcus infections in solid organ transplantation*. Am J Transplant. **13 Suppl 4**: p. 59-67.
41. Huprikar, S. and S. Shoham, *Emerging fungal infections in solid organ transplantation*. Am J Transplant. **13 Suppl 4**: p. 262-71.
42. Galimberti, R., et al., *Emerging systemic fungal infections*. Clin Dermatol. **30**(6): p. 633-50.
43. Petersdorf, R.G. and P.B. Beeson, *Fever of unexplained origin: report on 100 cases*. Medicine (Baltimore), 1961. **40**: p. 1-30.
44. Durack, D.T. and A.C. Street, *Fever of unknown origin--reexamined and redefined*. Curr Clin Top Infect Dis, 1991. **11**: p. 35-51.
45. Tolia, J. and L.G. Smith, *Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis*. Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 917-36, viii.
46. Montoya, J.G., et al., *Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(5): p. 629-40.
47. Viscoli, C., et al., *[Infectious complications in liver transplant in Italy: current status and perspectives]*. Recent Prog Med, 2001. **92**(1): p. 16-31.
48. Rubin, R.H., *The prevention and treatment of infectious disease in the transplant patient: where are we now and where do we need to go?* Transpl Infect Dis, 2004. **6**(1): p. 1-2.
49. Rubin, R.H. and F.M. Marty, *Principles of antimicrobial therapy in the transplant patient*. Transpl Infect Dis, 2004. **6**(3): p. 97-100.
50. Detre, K.M., et al., *A report from the NIDDK Liver Transplantation Database*. Clin Transpl, 1989: p. 129-41.
51. Gao, Y.J., et al., *A clinical-pathological analysis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in Chinese patients*. J Gastroenterol Hepatol.
52. Na, G.H., et al., *Prevention and Risk Factors of Hepatitis B Recurrence after Living Donor Liver Transplantation*. J Gastroenterol Hepatol.
53. Aziz, T., et al., *Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(5): p. 525-33.

54. Edwards, L.B. and B.M. Keck, *Thoracic organ transplantation in the US*. Clin Transpl, 2002: p. 29-40.
55. Garrido, R.S., et al., *A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era*. Transplantation, 2006. **82**(11): p. 1457-62.
56. Clutter, D.S., et al., *Fidaxomicin versus conventional antimicrobial therapy in 59 recipients of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation with clostridium difficile-associated diarrhea*. Antimicrob Agents Chemother. **57**(9): p. 4501-5.
57. van Duin, D. and C. van Delden, *Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation*. Am J Transplant. **13 Suppl 4**: p. 31-41.
58. Fishman, J.A. and N.C. Issa, *Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection*. Infect Dis Clin North Am, 2010. **24**(2): p. 273-83.
59. Echenique, I.A. and M.G. Ison, *Update on donor-derived infections in liver transplantation*. Liver Transpl. **19**(6): p. 575-85.
60. Bodro, M., et al., *Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients*. Transplant Proc, 2012. **44**(9): p. 2682-5.
61. Dummer, J.S., et al., *A survey of anti-fungal management in lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(12): p. 1376-81.
62. Rane, S., et al., *Spectrum of cytomegalovirus-induced renal pathology in renal allograft recipients*. Transplant Proc. **44**(3): p. 713-6.
63. van Ree, R.M., et al., *Latent cytomegalovirus infection is an independent risk factor for late graft failure in renal transplant recipients*. Med Sci Monit. **17**(11): p. CR609-617.
64. De Paolis, P., et al., *[Cytomegalovirus and BK polyomavirus infection after renal transplantation]*. G Ital Nefrol, 2009. **26 Suppl 45**: p. S46-53.
65. Gardner, S.D., et al., *Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients*. J Clin Pathol, 1984. **37**(5): p. 578-86.
66. Singh, N., *Infections in solid organ transplant recipients*. Curr Opin Infect Dis, 1998. **11**(4): p. 411-7.
67. Slifkin, M., S. Doron, and D.R. Snydman, *Viral prophylaxis in organ transplant patients*. Drugs, 2004. **64**(24): p. 2763-92.
68. Slifkin, M., et al., *Late and atypical cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(7): p. E62-8.
69. Bonatti, H., et al., *Pneumonia in solid organ recipients: spectrum of pathogens in 217 episodes*. Transplant Proc, 2009. **41**(1): p. 371-4.
70. Kupeli, E., et al., *Diagnostic utility of flexible bronchoscopy in recipients of solid organ transplants*. Transplant Proc, 2011. **43**(2): p. 543-6.
71. Kupeli, E., F.O. Eyuboglu, and M. Haberal, *Pulmonary infections in transplant recipients*. Curr Opin Pulm Med. **18**(3): p. 202-12.

72. Mermel, L.A. and D.G. Maki, *Bacterial pneumonia in solid organ transplantation*. Semin Respir Infect, 1990. **5**(1): p. 10-29.
73. Aldawood, A., *The course and outcome of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit at a tertiary hospital in Saudi Arabia*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2007. **18**(4): p. 536-40.
74. Jimenez- Jambrina M, H.A., Cordero E, Gurgui M, Alonso L, Blanes M, et al, *Pneumonia after heart transplantation in the XXI century: a multicenter prospective study*. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005; (K-1561/370). 2005.
75. Ikegami, T., et al., *Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial pneumonia after living donor liver transplantation*. Liver Transpl, 2012. **18**(9): p. 1060-8.
76. Hoyo, I., et al., *Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation*. Transplant Proc. **42**(8): p. 2938-40.
77. Hoyo, I., et al., *Opportunistic pulmonary infections in solid organ transplant recipients*. Transplant Proc. **44**(9): p. 2673-5.
78. Singh, N. and D.L. Paterson, *Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(5): p. 1266-77.
79. Munoz, P., C. Rodriguez, and E. Bouza, *Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(4): p. 581-7.
80. Sun, H.Y., et al., *Mycobacterium tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome in solid-organ transplant recipients*. Transplantation. **95**(9): p. 1173-81.
81. Wang, E.H., et al., *Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: not yet an infection of the past*. Transpl Infect Dis. **14**(5): p. 519-25.
82. Cordero, E., et al., *Pandemic influenza A(H1N1) virus infection in solid organ transplant recipients: impact of viral and non-viral co-infection*. Clin Microbiol Infect. **18**(1): p. 67-73.
83. Lopez-Medrano, F., et al., *Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)*. Enferm Infecc Microbiol Clin. **31**(8): p. 526 e1-526 e20.
84. Lee, I. and T.D. Barton, *Viral respiratory tract infections in transplant patients: epidemiology, recognition and management*. Drugs, 2007. **67**(10): p. 1411-27.
85. Solidoro, P., et al., *Effect of CMV-immunoglobulins (cytotect biotest) prophylaxis on CMV pneumonia after lung transplantation*. New Microbiol. **34**(1): p. 33-6.
86. Fruchter, O., et al., *Transbronchial Cryobiopsy in Immunocompromised Patients with Pulmonary Infiltrates: A Pilot Study*. Lung.

87. Kawecki, D., et al., *Etiological agents of bacteremia in the early period after liver transplantation*. Transplant Proc, 2007. **39**(9): p. 2816-21.
88. Linares, L., et al., *Early bacteremia after solid organ transplantation*. Transplant Proc, 2009. **41**(6): p. 2262-4.
89. Rodriguez, C., et al., *Bloodstream infections among heart transplant recipients*. Transplantation, 2006. **81**(3): p. 384-91.
90. Bouza, E., A. Burillo, and M. Guembe, *Managing intravascular catheter-related infections in heart transplant patients: how far can we apply IDSA guidelines for immunocompromised patients?* Curr Opin Infect Dis. **24**(4): p. 302-8.
91. O'Grady, N.P., et al., *Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections*. Am J Infect Control. **39**(4 Suppl 1): p. S1-34.
92. Marcos, M., et al., *Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens*. J Antimicrob Chemother. **66**(9): p. 2119-25.
93. Rodriguez-Creixems, M., et al., *Evolution and aetiological shift of catheter-related bloodstream infection in a whole institution: the microbiology department may act as a watchtower*. Clin Microbiol Infect. **19**(9): p. 845-51.
94. Singh, N., et al., *Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens*. Liver Transpl, 2004. **10**(7): p. 844-9.
95. Candel, F.J., et al., *Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**(9): p. 4097-9.
96. Linares, L., et al., *Klebsiella pneumoniae infection in solid organ transplant recipients: epidemiology and antibiotic resistance*. Transplant Proc. **42**(8): p. 2941-3.
97. Moreno, A., et al., *[138 episodes of bacteremia or fungemia in patients with solid organ (renal or hepatic) transplantation]*. Med Clin (Barc), 1994. **103**(5): p. 161-4.
98. Kobayashi, S., et al., *Necrotizing fasciitis following liver and small intestine transplantation*. Pediatr Transplant, 2002. **6**(4): p. 344-7.
99. Jimenez, C., et al., *Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation*. Transplantation, 2002. **73**(3): p. 476-80.
100. Thomas, L.M., et al., *Primary cutaneous aspergillosis in a patient with a solid organ transplant: case report and review of the literature*. Cutis, 2008. **81**(2): p. 127-30.
101. Ramos, A., et al., *Incisional surgical site infection in kidney transplantation*. Urology, 2008. **72**(1): p. 119-23.
102. Cottrill, R., *Guideline-directed wound care: a patient with a post kidney transplant surgical site infection*. J Wound Care. **22**(4): p. 214-6.
103. von Oppell, U.O. and G. Dimitrakakis, *Management of deep sternal wound infections; placed in perspective!* Interact Cardiovasc Thorac Surg. **13**(2): p. 188.

104. Ho, M.C., et al., *Surgical complications and outcome of living related liver transplantation*. Transplant Proc, 2004. **36**(8): p. 2249-51.
105. Safdar, N., et al., *Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(4): p. 517-25.
106. Asensio, A., et al., *Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant*. Liver Transpl, 2008. **14**(6): p. 799-805.
107. Garcia Prado, M.E., et al., *Surgical site infection in liver transplant recipients: impact of the type of perioperative prophylaxis*. Transplantation, 2008. **85**(12): p. 1849-54.
108. Senechal, M., et al., *Bacterial mediastinitis after heart transplantation: clinical presentation, risk factors and treatment*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(2): p. 165-70.
109. Kaye, A.E., et al., *Sternal wound reconstruction: management in different cardiac populations*. Ann Plast Surg. **64**(5): p. 658-66.
110. Zuckermann, A. and M.J. Barten, *Surgical wound complications after heart transplantation*. Transpl Int. **24**(7): p. 627-36.
111. Forestier, E., et al., *A case of Aspergillus mediastinitis after heart transplantation successfully treated with liposomal amphotericin B, caspofungin and voriconazole*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005. **24**(5): p. 347-9.
112. Garlicki, M., et al., *A case of candida albicans mediastinitis after heart transplantation successfully treated with caspofungin*. Ann Transplant, 2006. **11**(1): p. 47-8.
113. Levin, T., et al., *Aspergillus mediastinitis following orthotopic heart transplantation: case report and review of the literature*. Transpl Infect Dis, 2004. **6**(3): p. 129-31.
114. Rice, J.C. and N. Safdar, *Urinary tract infections in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 4**: p. S267-72.
115. Abbott, K.C., M.G. Napier, and L.Y. Agodoa, *Hospitalizations for bacterial septicemia in patients with end stage renal disease due to diabetes on the renal transplant waiting list*. J Nephrol, 2002. **15**(3): p. 248-54.
116. Audard, V., et al., *Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant*. Transplantation, 2005. **80**(8): p. 1128-30.
117. Giral, M., et al., *Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome*. Kidney Int, 2002. **61**(5): p. 1880-6.
118. Cardoso, T., et al., *Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study*. BMC Infect Dis. **12**: p. 375.
119. Pappas, P.G., et al., *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(5): p. 503-35.
120. Safdar, N., et al., *Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(10): p. 1413-21.

121. Akbulut, S., M. Yilmaz, and S. Yilmaz, *Graft-versus-host disease after liver transplantation: a comprehensive literature review*. World J Gastroenterol. **18**(37): p. 5240-8.
122. Sharma, A., et al., *Graft-versus-host disease after solid organ transplantation: a single center experience and review of literature*. Ann Transplant. **17**(4): p. 133-9.
123. Chung, B.H., et al., *Combined use of rituximab and plasmapheresis pre-transplant increases post-transplant infections in renal transplant recipients with basiliximab induction therapy*. Transpl Infect Dis.
124. Kim, M.G., et al., *Outcomes of Combination Therapy for Chronic Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation*. Nephrology (Carlton).
125. Kocak, B., et al., *Ecilizumab for salvage treatment of refractory antibody-mediated rejection in kidney transplant patients: case reports*. Transplant Proc. **45**(3): p. 1022-5.
126. Seckin, D., et al., *Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series*. Am J Transplant. **13**(8): p. 2146-53.
127. Evens, A.M., et al., *Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era*. Am J Transplant. **13**(6): p. 1512-22.
128. Evens, A.M., et al., *Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era*. J Clin Oncol. **28**(6): p. 1038-46.
129. Kempf, C., M. Tinguely, and E.J. Rushing, *Posttransplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system*. Pathobiology. **80**(6): p. 310-8.
130. Sinclair, R.D., J.C. Rice, and M. Agraharkar, *Relative adrenal insufficiency in post-transplant lymphoproliferative disorder*. J Postgrad Med, 2003. **49**(1): p. 69-71.
131. Khan, A., et al., *Posttransplant lymphoproliferative disease presenting as adrenal insufficiency: case report*. Exp Clin Transplant, 2005. **3**(1): p. 341-4.
132. Lamb, K.E., S. Lodhi, and H.U. Meier-Kriesche, *Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal*. Am J Transplant. **11**(3): p. 450-62.
133. Lodhi, S.A., K.E. Lamb, and H.U. Meier-Kriesche, *Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success*. Am J Transplant. **11**(6): p. 1226-35.
134. Unterman, S., et al., *A descriptive analysis of 1251 solid organ transplant visits to the emergency department*. West J Emerg Med, 2009. **10**(1): p. 48-54.
135. Gijzen, V.M., et al., *Tacrolimus-induced nephrotoxicity and genetic variability: a review*. Ann Transplant. **17**(2): p. 111-21.
136. Morales, J., et al., *Conversion from a calcineurin inhibitor-based immunosuppressive regimen to everolimus in renal transplant recipients:*

- effect on renal function and proteinuria*. Transplant Proc, 2007. **39**(3): p. 591-3.
137. Arnold, R., et al., *Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients*. Am J Transplant. **13**(9): p. 2426-32.
 138. Wu, Q., et al., *Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation*. Eur Neurol. **64**(3): p. 169-77.
 139. Viglietti, D. and M.N. Peraldi, *[Cytopenias following kidney transplantation]*. Nephrol Ther. **7**(6): p. 474-8.
 140. Campana, C., et al., *The tailored medical therapy in patients with advanced heart failure referred for cardiac transplantation*. Transplant Proc, 2008. **40**(6): p. 1999-2000.
 141. Triggiani, M., et al., *Outcome of patients listed for heart transplantation after a failed surgical ventricular restoration procedure*. Transplant Proc, 2008. **40**(6): p. 1996-8.
 142. Wells, C.L., *Physical therapist management of patients with ventricular assist devices: key considerations for the acute care physical therapist*. Phys Ther. **93**(2): p. 266-78.
 143. Chavarria, L. and J. Cordoba, *Encephalopathy and liver transplantation*. Metab Brain Dis. **28**(2): p. 285-92.
 144. Goldbecker, A., et al., *Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates*. Gut. **62**(10): p. 1497-504.
 145. Saner, F.H., et al., *Intensive care unit management of liver transplant patients: a formidable challenge for the intensivist*. Transplant Proc, 2008. **40**(9): p. 3206-8.
 146. Narayanan Menon, K.V., et al., *MELD and other factors associated with survival after liver transplantation*. Am J Transplant, 2004. **4**(5): p. 819-25.
 147. Faenza, S., et al., *Analysis of the causal factors of prolonged mechanical ventilation after orthotopic liver transplant*. Transplant Proc, 2006. **38**(4): p. 1131-4.
 148. Candan, S., et al., *Respiratory problems in renal transplant recipients admitted to intensive care during long-term follow-up*. Transplant Proc, 2006. **38**(5): p. 1354-6.
 149. Antonelli, M., et al., *Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial*. Jama, 2000. **283**(2): p. 235-41.
 150. Mueller, A.R., K.P. Platz, and B. Kremer, *Early postoperative complications following liver transplantation*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(5): p. 881-900.
 151. DeLegge, M.H., *Nutrition support in the intensive care patient*. J Infus Nurs. **36**(4): p. 262-8.
 152. Elfassy, S., et al., *Epidemiology and Risk Factors for Bloodstream Infections in a Home Parenteral Nutrition Program*. JPEN J Parenter Enteral Nutr.

153. Mouloudi, E., et al., *Course and outcome of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit: a 20-year study*. Transplant Proc, 2012. **44**(9): p. 2718-20.
154. Nemes, B., et al., *Factors in association with sepsis after liver transplantation: the Hungarian experience*. Transplant Proc, 2005. **37**(5): p. 2227-8.
155. Trzeciak, S., et al., *Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED*. Am J Emerg Med, 2004. **22**(7): p. 530-3.
156. Burra, P., et al., *The concept of quality of life in organ transplantation*. Transplant Proc, 2007. **39**(7): p. 2285-7.
157. Testa, M.A., *Interpretation of quality-of-life outcomes: issues that affect magnitude and meaning*. Med Care, 2000. **38**(9 Suppl): p. II166-74.
158. Testa, M.A. and D.C. Simonson, *Assesment of quality-of-life outcomes*. N Engl J Med, 1996. **334**(13): p. 835-40.
159. Peus, D., N. Newcomb, and S. Hofer, *Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation*. BMC Med Inform Decis Mak. **13**(1): p. 72.
160. Wight, J.P., et al., *The SF36 as an outcome measure of services for end stage renal failure*. Qual Health Care, 1998. **7**(4): p. 209-21.
161. Feurer, I.D., et al., *Refining a health-related quality of life assessment strategy for solid organ transplant patients*. Clin Transplant, 2004. **18 Suppl 12**: p. 39-45.
162. Feurer, I.D., et al., *Health-related quality of life before and after solid organ transplantation. Measurement consideration, reported outcomes, and future directions*. Minerva Chir, 2002. **57**(3): p. 257-71.
163. Ortega, T., et al., *Health-related Quality of Life before and after a solid organ transplantation (kidney, liver, and lung) of four Catalonia hospitals*. Transplant Proc, 2009. **41**(6): p. 2265-7.
164. Derogatis, L.R., *The psychosocial adjustment to illness scale (PAIS)*. J Psychosom Res, 1986. **30**(1): p. 77-91.
165. Beaton, D.E. and E. Schemitsch, *Measures of health-related quality of life and physical function*. Clin Orthop Relat Res, 2003(413): p. 90-105.
166. Grinyo, J.M., et al., *Immunosuppression in the era of biological agents*. Adv Exp Med Biol, 2012. **741**: p. 60-72.
167. Baranyi, A., T. Krauseneck, and H.B. Rothenhausler, *Posttraumatic stress symptoms after solid-organ transplantation: preoperative risk factors and the impact on health-related quality of life and life satisfaction*. Health Qual Life Outcomes. **11**: p. 111.
168. Baranyi, A., T. Krauseneck, and H.B. Rothenhausler, *Overall mental distress and health-related quality of life after solid-organ transplantation: results from a retrospective follow-up study*. Health Qual Life Outcomes, 2013. **11**: p. 15.

169. Anthony, S.J., S. Pollock Barziv, and V.L. Ng, *Quality of life after pediatric solid organ transplantation*. *Pediatr Clin North Am.* **57**(2): p. 559-74, table of contents.
170. Haavisto, A., et al., *Risk factors for impaired quality of life and psychosocial adjustment after pediatric heart, kidney, and liver transplantation*. *Pediatr Transplant*, 2013.
171. Kniepeiss, D., et al., *Solid organ transplantation: technical progress meets human dignity: a review of the literature considering elderly patients' health related quality of life following transplantation*. *Ageing Res Rev*, 2012. **11**(1): p. 181-7.
172. Pinson, C.W., et al., *Health-related quality of life after different types of solid organ transplantation*. *Ann Surg*, 2000. **232**(4): p. 597-607.
173. Berdaguer, S., et al., *Antimicrobial and immunosuppressive drug interactions in solid organ transplant recipients*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* **30 Suppl 2**: p. 86-92.
174. Dandel, M., et al., *Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation*. *Transpl Immunol.* **23**(3): p. 93-103.
175. van Maarseveen, E.M., et al., *Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review*. *AIDS Patient Care STDS.* **26**(10): p. 568-81.
176. Borchers, A.T., et al., *Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection: a review of possible mechanisms*. *Transpl Immunol*, 1999. **7**(2): p. 75-82.
177. Jang, H.J., et al., *Cytomegalovirus infection of the graft duodenum and urinary bladder after simultaneous pancreas-kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2004. **36**(7): p. 2200-2.
178. Schnitzler, M.A., *Costs and consequences of cytomegalovirus disease*. *Am J Health Syst Pharm*, 2003. **60**(23 Suppl 8): p. S5-8.
179. San Juan, R., et al., *Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(4): p. 964-71.
180. Frank-Bader, M., K. Beltran, and D. Dojlidko, *Improving transplant discharge education using a structured teaching approach*. *Prog Transplant*, 2011. **21**(4): p. 332-9.
181. Toogood, G.J., J.A. Roake, and P.J. Morris, *The relationship between fever and acute rejection or infection following renal transplantation in the cyclosporin era*. *Clin Transplant*, 1994. **8**(4): p. 373-7.
182. Faenza, S., et al., *Acute renal failure requiring renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation*. *Transplant Proc*, 2006. **38**(4): p. 1141-2.
183. Pietrantonio, C., et al., *Respiratory failure and sepsis are the major causes of ICU admissions and mortality in survivors of lung transplants*. *Chest*, 2003. **123**(2): p. 504-9.

184. Tenza, E., et al., *Liver transplantation complications in the intensive care unit and at 6 months*. Transplant Proc, 2009. **41**(3): p. 1050-3.
185. Lefeuvre, S., et al., *Management of rifamycins-everolimus drug-drug interactions in a liver-transplant patient with pulmonary tuberculosis*. Transpl Int. **25**(11): p. e120-3.
186. Fisher, R.A., *Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation*. Transpl Infect Dis, 2009. **11**(3): p. 195-202.
187. Sanidad, C.d.M.C.d., *Memoria 2011. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN*. 2011.
188. McCabe W, J.G., *Gram-negative bacteremia, I: etiology and ecology*. Arch Intern Med, 1962. **110**: p. 847.
189. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
190. Hurst, J.W., D.C. Morris, and R.W. Alexander, *The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List*. Clin Cardiol, 1999. **22**(6): p. 385-90.
191. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 91-6.
192. Child, C., Turcotte, JG, *Surgery and portal hypertension*. In: *The Liver and Portal Hypertension* Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964.
193. Burillo, A., et al., *Decline in the workload associated with the serodiagnosis of syphilis in a general hospital: 1994-2004*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. **27**(11): p. 1037-43.
194. Cunha, B.A., *Fever of unknown origin*. Infect Dis Clin North Am, 1996. **10**(1): p. 111-27.
195. Cunha, B.A., *Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts*. Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 867-915, vii.
196. Cunha, B.A., *Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests*. Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 1137-87, xi.
197. Tebruegge, M., et al., *Availability and use of molecular microbiological and immunological tests for the diagnosis of tuberculosis in europe*. PLoS One. **9**(6): p. e99129.
198. Sollai, S., et al., *Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update*. BMC Infect Dis. **14** Suppl 1: p. S6.
199. Takemoto, S.K., et al., *National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2004. **4**(7): p. 1033-41.

200. Sollinger, H., et al., *Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection*. Transplantation, 2001. **72**(12): p. 1915-9.
201. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(4): p. e56-93.
202. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(5): p. e103-20.
203. Hooton, T.M., et al., *Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(5): p. 625-63.
204. Mandell, L.A., et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis, 2007. **44 Suppl 2**: p. S27-72.
205. Mermel, L.A., et al., *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(1): p. 1-45.
206. Schmitt, S.K. and N. Mehta, *Systematic reviews of infectious diseases*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(11): p. 1515-23.
207. Solomkin, J.S., et al., *Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(2): p. 133-64.
208. Stevens, D.L., et al., *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(10): p. 1373-406.
209. Walsh, T.J., et al., *Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(3): p. 327-60.
210. Kotton, C.N., et al., *Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation*. Transplantation. **96**(4): p. 333-360.
211. Le Page, A.K., et al., *International survey of cytomegalovirus management in solid organ transplantation after the publication of consensus guidelines*. Transplantation. **95**(12): p. 1455-60.
212. Gyssens, I.C., *Antibiotic policy*. Int J Antimicrob Agents. **38 Suppl**: p. 11-20.
213. Gyssens, I.C., et al., *Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation*. J Antimicrob Chemother, 1992. **30**(5): p. 724-7.
214. Dizdar, O.S., A. Ersoy, and H. Akalin, *Pneumonia after kidney transplant: incidence, risk factors, and mortality*. Exp Clin Transplant, 2014. **12**(3): p. 205-11.

215. Giannella, M., et al., *Pneumonia in solid organ transplant recipients: a prospective multicenter study*. Transpl Infect Dis, 2014. **16**(2): p. 232-41.
216. Munoz, P., et al., *Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: A 24-year perspective*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(3): p. 278-88.
217. Bouza, E., B. Loeches, and P. Munoz, *Fever of unknown origin in solid organ transplant recipients*. Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 1033-54, ix-x.
218. Horowitz, H.W., *Fever of unknown origin or fever of too many origins?* N Engl J Med. **368**(3): p. 197-9.
219. Larson, E.B., H.J. Featherstone, and R.G. Petersdorf, *Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980*. Medicine (Baltimore), 1982. **61**(5): p. 269-92.
220. Colpan, A., et al., *Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases*. Am J Med Sci, 2007. **334**(2): p. 92-6.
221. Smith, E.P., *Hematologic disorders after solid organ transplantation*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010. **2010**: p. 281-6.
222. Kimball, P., et al., *Lethal graft-versus-host disease after simultaneous kidney-pancreas transplantation*. Transplantation, 1997. **63**(11): p. 1685-8.
223. Mawad, R., A. Hsieh, and L. Damon, *Graft-versus-host disease presenting with pancytopenia after en bloc multiorgan transplantation: case report and literature review*. Transplant Proc, 2009. **41**(10): p. 4431-3.
224. Johnson, D.H. and B.A. Cunha, *Drug fever*. Infect Dis Clin North Am, 1996. **10**(1): p. 85-91.
225. Aires, I., et al., *Sirrolimus-induced drug fever in a renal transplant patient: a case report*. Transplant Proc, 2009. **41**(3): p. 957-8.
226. Chueh, S.C., et al., *Drug fever caused by mycophenolate mofetil in a renal transplant recipient--a case report*. Transplant Proc, 2000. **32**(7): p. 1925-6.
227. Hochegger, K., et al., *Fever of unknown origin in renal transplant patients with tacrolimus*. Clin Transplant, 2009. **23**(4): p. 575-9.
228. Ritter, M.L. and L. Pirofski, *Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity*. Transpl Infect Dis, 2009. **11**(4): p. 290-7.
229. Hamandi, B., et al., *Delay of adequate empiric antibiotic therapy is associated with increased mortality among solid-organ transplant patients*. Am J Transplant, 2009. **9**(7): p. 1657-65.
230. Lupei, M.I., et al., *Inadequate antibiotic therapy in solid organ transplant recipients is associated with a higher mortality rate*. Surg Infect (Larchmt), 2010. **11**(1): p. 33-9.
231. Altes, A., et al., *Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study*. Ann Hematol, 2007. **86**(6): p. 443-7.
232. Lumbreras, C., et al., *Major bacterial infections following liver transplantation: a prospective study*. Hepatogastroenterology, 1992. **39**(4): p. 362-5.
233. <http://www.madrid.org/>, *Pagina intranet: Hospital General Universitario Gregorio marañón*. 2014.

234. Breslow, M.J. and O. Badawi, *Severity scoring in the critically ill: part 1--interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems*. Chest. **141**(1): p. 245-52.
235. Brown, P.E., et al., *The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II classification system is a valid marker for physiologic stress in the critically ill patient*. Crit Care Med, 1993. **21**(3): p. 363-7.
236. Nava, S., *Scoring of severity in patients admitted to a respiratory intensive care unit*. Monaldi Arch Chest Dis, 1997. **52**(1): p. 71-2.
237. Wheeler, M.M., *APACHE: an evaluation*. Crit Care Nurs Q, 2009. **32**(1): p. 46-8.
238. Bone, R.C., *The sepsis syndrome. Definition and general approach to management*. Clin Chest Med, 1996. **17**(2): p. 175-81.
239. Ayuso-Mateos, J.L., et al., *Measuring health status in psychiatric community surveys: internal and external validity of the Spanish version of the SF-36*. Acta Psychiatr Scand, 1999. **99**(1): p. 26-32.
240. Acuna, M., et al., *ICU readmission of a lung transplant recipient with acute respiratory failure*. Chest, 2014. **145**(3 Suppl): p. 563A.
241. Gonzalez-Castro, A., et al., *Prognosis factors in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit*. Transplant Proc, 2007. **39**(7): p. 2420-1.
242. Singh, S., et al., *Incidence of healthcare associated infection in the surgical ICU of a tertiary care hospital*. Med J Armed Forces India. **69**(2): p. 124-9.
243. Vincent, J.L., et al., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee*. Jama, 1995. **274**(8): p. 639-44.
244. De Rosa, F.G., et al., *SPIRO1 and SPIRO2: a two-year 1-day point prevalence multicenter study of infections in intensive care units in Piedmont, Italy*. New Microbiol, 2008. **31**(1): p. 81-7.
245. Lopez-Pueyo, M.J., et al., *Quality control of the surveillance programme of ICU-acquired infection (ENVIN-HELICS registry) in Spain*. J Hosp Infect. **84**(2): p. 126-31.
246. Bodro, M., et al., *Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients*. Transplantation, 2013. **96**(9): p. 843-9.
247. Cervera, C., et al., *Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20 Suppl 7**: p. 49-73.
248. Men, T.Y., et al., *Prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL genes in solid organ transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2013. **15**(1): p. 14-21.
249. Wan, Q.Q., Q.F. Ye, and H. Yuan, *Multidrug-resistant Gram-negative bacteria in solid organ transplant recipients with bacteremias*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. **34**(3): p. 431-7.

250. Kritikos, A. and O. Manuel, *Bloodstream infections after solid-organ transplantation*. Virulence, 2016. **7**(3): p. 329-40.
251. Agüero, J., et al., *Differences in early postoperative complications in elective and emergency heart transplantation*. Transplant Proc, 2008. **40**(9): p. 3041-3.
252. Feltracco, P., et al., *Noninvasive ventilation in postoperative care of lung transplant recipients*. Transplant Proc, 2009. **41**(4): p. 1339-44.
253. Pugliese, F., et al., *Incidence of fungal infections in a solid organ recipients dedicated intensive care unit*. Transplant Proc, 2007. **39**(6): p. 2005-7.
254. Pappas, P.G., et al., *Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(8): p. 1101-11.
255. Pilch, N.A., et al., *Prospective Randomized Controlled Trial of Rabbit Antithymocyte Globulin Compared With IL-2 Receptor Antagonist Induction Therapy in Kidney Transplantation*. Ann Surg, 2014.
256. Grego, K., et al., *Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal graft recipients*. Transplant Proc, 2007. **39**(10): p. 3093-7.
257. Kandus, A., et al., *Effective immunoprophylaxis with basiliximab plus triple therapy in renal transplantation: five-year single-center experience*. Transplant Proc, 2006. **38**(9): p. 2853-5.
258. Garnacho-Montero, J., et al., *De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock*. Intensive Care Med.
259. Eggimann, P. and D. Pittet, *Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later*. Intensive Care Med. **40**(10): p. 1429-48.
260. Farmakiotis, D. and D.P. Kontoyiannis, *Emerging issues with diagnosis and management of fungal infections in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2015. **15**(5): p. 1141-7.
261. Martínez-Jiménez, M.C., et al., *Combination of Candida biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment*. J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(11): p. 3107-15.
262. Nusair, A., et al., *Infection control experience in a cooperative care center for transplant patients*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. **29**(5): p. 424-9.
263. Bakir, M., et al., *Epidemiology and clinical consequences of vancomycin-resistant enterococci in liver transplant patients*. Transplantation, 2001. **72**(6): p. 1032-7.
264. Slota, M., et al., *The role of gown and glove isolation and strict handwashing in the reduction of nosocomial infection in children with solid organ transplantation*. Crit Care Med, 2001. **29**(2): p. 405-12.

265. Raineri, E., et al., *Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit*. Am J Infect Control, 2008. **36**(4): p. 283-90.
266. Rimawi, R.H., et al., *Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome*. Crit Care Med. **41**(9): p. 2099-107.
267. Roussel, M.G., et al., *Improving recovery time following heart transplantation: the role of the multidisciplinary health care team*. J Multidiscip Healthc. **6**: p. 293-302.
268. Masclans, J.R., et al., *Solid organ transplant training objectives for residents*. Med Intensiva, 2012.
269. Vilagut, G., et al., *[The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]*. Gac Sanit, 2005. **19**(2): p. 135-50.
270. Tam, V., et al., *Marital status improves survival after orthotopic heart transplantation*. J Heart Lung Transplant. **30**(12): p. 1389-94.
271. Bohachick, P., et al., *Social support, personal control, and psychosocial recovery following heart transplantation*. Clin Nurs Res, 2002. **11**(1): p. 34-51.
272. Delgado, J.F., et al., *Health-related quality of life, social support, and caregiver burden between six and 120 months after heart transplantation: a Spanish multicenter cross-sectional study*. Clin Transplant, 2015. **29**(9): p. 771-80.
273. Herrero, J.I., *[III Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation. Hepatitis C, living-donor liver transplantation, quality of liver grafts and of liver transplantation programs]*. Gastroenterol Hepatol. **34**(9): p. 641-59.
274. Singh, T.P., et al., *Socioeconomic position and graft failure in pediatric heart transplant recipients*. Circ Heart Fail, 2009. **2**(3): p. 160-5.
275. Singh, T.P., et al., *Association of race and socioeconomic position with outcomes in pediatric heart transplant recipients*. Am J Transplant. **10**(9): p. 2116-23.
276. Berdud, I., et al., *Appendix to dialysis centre guidelines: recommendations for the relationship between outpatient haemodialysis centres and reference hospitals. Opinions from the Outpatient Dialysis Group. Grupo de Trabajo de Hemodialisis Extrahospitalaria*. Nefrologia. **31**(6): p. 664-9.
277. Ivarsson, B., B. Ekmehag, and T. Sjoberg, *Recently accepted for the waiting list for heart or lung transplantation - patients' experiences of information and support*. Clin Transplant, 2011. **25**(6): p. E664-71.
278. Gonzalez-Padilla, M., et al., *Epidemiology and clinical impact of infection in patients awaiting heart transplantation*. Int J Infect Dis. **17**(9): p. e681-5.
279. Salzberg, S., et al., *Left ventricular assist device as bridge to heart transplantation--lessons learned with the MicroMed DeBakey axial blood flow pump*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **24**(1): p. 113-8.

280. Fallatah, S.M., et al., *Cytomegalovirus infection post-pancreas-kidney transplantation--results of antiviral prophylaxis in high-risk patients*. Clin Transplant. **27**(4): p. 503-9.
281. Varga, M., et al., [*Cytomegalovirus infection after solid-organ transplantation, its risk factors, direct and indirect effects and prevention strategies*]. Orv Hetil, 2008. **149**(12): p. 551-8.
282. Florescu, D.F., et al., *What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis*. Am J Transplant, 2013. **13**(10): p. 2601-10.
283. Bownik, H. and S. Saab, *The effects of hepatitis C recurrence on health-related quality of life in liver transplant recipients*. Liver Int. **30**(1): p. 19-30.
284. De Bona, M., et al., *The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation*. J Hepatol, 2000. **33**(4): p. 609-15.
285. Almeida, R.A., et al., *Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation*. Cochrane Database Syst Rev. **12**: p. CD010164.